

PARIS VII Année 1971

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BROUET Jean-Claude

né le 20 Juin 1942 à Paris XVIIe

Interne des hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE 73
OBSERVATIONS DE CRYOGLOBULINEMIES

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

PARIS VII Année 1971

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

BROUET Jean-Claude

né le 20 Juin 1942 à Paris XVIIe

Interne des hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE 73
OBSERVATIONS DE CRYOGLOBULINEMIES

Président : M. Jean BERNARD, Professeur.

THÈSE

PAR M. J. B. B.

1901

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue

PAR

M. BROUET Jean-Claude

né le 25 mai 1881 à Paris

Docteur en Médecine

Président et membres du jury

ÉTUDE CLINIQUE ET ANATOMIQUE DE LA
OBSERVATION



Président : M. J. B. B.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Qui, il y a quatre ans déjà, m'a accueilli dans son service où j'ai appris et aimé l'hématologie.

Qu'il trouve ici l'expression de ma respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé Maxime SELIGMANN

Qui m'a confié pour cette thèse un sujet
qui lui tenait particulièrement à coeur ;
il en a rassemblé les éléments cliniques et
biologiques depuis dix ans et ses critiques
furent très précieuses pour la réalisation
de ce travail.

Je suis très attaché au climat de confiance
qui règne dans son équipe dont je suis heu-
reux de faire partie.

Qu'il trouve ici l'expression de mon respec-
tueux attachement.

A toute l'équipe réunie par le Professeur agrégé SELIGMANN

tout particulièrement à :

Madame le Docteur F. DANON

Qui m'a transmis toute son expérience de l'étude biologique des cryoglobulines qu'elle poursuit avec passion depuis plusieurs années.

Monsieur le Docteur J.P. CLAUVEL

Qui a suivi beaucoup de malades figurant dans cette thèse ; celle-ci fut l'objet de nombreuses discussions amicales et animées qui furent très fructueuses.

Monsieur le Docteur M. KLEIN

Mademoiselle Y. SIGNORET

Et à ceux qui s'attachèrent à étudier d'autres aspects des cryoglobulinémies.

Madame le Docteur A. CANNAT.

Monsieur le Professeur Agrégé D. HUREZ.

Monsieur et Madame C. MIHAESCO.

Monsieur le Docteur J.L. PREUD'HOMME.

A Monsieur le Professeur Jean HAMBURGER

Que je remercie de son enseignement et de
la confiance qu'il a bien voulu me témoigner.

A mes maîtres d'internat :

Monsieur le Professeur H. BOUR

Monsieur le Professeur H. PEQUIGNOT

Monsieur le Professeur J. BOUSSER

Monsieur le Professeur J. BERNARD

Monsieur le Professeur J. HAMBURGER

Monsieur le Professeur P. MAURICE

Monsieur le Professeur R. FAUVERT

Et à leurs collaborateurs

Que je remercie pour tout ce qu'ils m'ont
appris.

PLAN

	Pages
<u>Chapitre I</u> : Introduction , matériel d'étude , méthodes	1
A - Introduction , historique	1
B - Matériel d'étude , méthodes	3
1) Etude biologique	3
2) Etude clinique	9
 <u>Chapitre II</u> : Etude immuno-chimique des cryoglobulines	 13
A - Cryoglobulinémies comportant une seule classe d'immunoglobuline	13
1) Cryoglobulinémies I.g.G-I.g.A protéines de Bence-Jones	13
a - Caractéristiques physico-chimiques	15
b - Mécanisme possible de la cryoprécipitation	17
c - Structure des cryoprotéines I.g.G	21
d - Autres constituants du cryoprécipité	23
2) Cryoglobulinémies I.g.M	23
B - Cryoglobulinémies mixtes	24
1) Cryoglobulinémies mixtes I.g.M-I.g.G	25
a - Données générales, définition	25
b - Etude physico-chimique	26
c - Etude immunologique	27
d - Conclusion	32
2) Cryoglobulinémies mixtes I.g.A-I.g.G	32
3) Cryoglobulinémies I.g.M-I.g.A-IgG	33
4) Cryoglobulinémies comportant d'autres complexes immuns prouvés ou présumés	34
a - Cryoglobulinémies I.g.G et complément	34
b - Cryoglobulinémies mixtes où l'antigène est connu	35

	Pages
c - Cryoglobulines et activité anticorps	36
C - Conclusion	37
<u>Chapitre III</u> : Etude séméiologique des cryoglobulinémies	39
A - Circonstance de découverte	39
B - Manifestations cliniques	40
1) Manifestations cutanées	40
2) Manifestations rénales	49
3) Manifestations articulaires	56
4) Manifestations neurologiques	59
5) Manifestations diverses	62
a - Cryoglobulinémie et artériopathie	62
b - Hémostase	63
c - Autres anomalies biologiques	64
C - Physiopathologie des symptômes secondaires aux cryoglobulinémies	64
1) Hypothèses physiopathologiques	65
2) Difficultés d'interprétation	70
3) Réserves à apporter sur la relation directe entre cryoglobulinémies et symptômes observés	72
D - Conclusion	
<u>Chapitre IV</u> : Diagnostic des affections associées	77
A - Hémopathies lymphe-plasmocytaires	77
1) Myélome	77
2) Hémopathie lymphoïde	79
a - Macroglobulinémie de Waldenström	79
b - Leucémie lymphoïde chronique	81
c - Autres proliférations lymphoïdes	81
d - Réticulo-sarcomes	82
3) Hémopathies malignes diverses	82
B - Maladies auto-immunes	83
1) Syndrome de Sjögren	83
2) Anémies hémolytiques auto-immunes	85
3) Arthrite rhumatoïde	87
4) Lupus érythémateux disséminé	89
5) Purpura thrombopénique	91

	Pages
6) Périartérite noueuse	91
7) Anomalies biologiques diverses associées	93
8) Association de plusieurs maladies auto-immunes	95
9) Association maladie auto-immune et hémopathie lymphoïde	96
C - Affections diverses	97
1) Cancer	97
2) Cirrhose et autres affections hépatiques	97
3) Maladies infectieuses et parasitaires	98
4) Maladies diverses	99
D - Cryoglobulinémies idiopathiques	100
1) Cryoglobulinémies monoclonales I.g.G	100
2) Cryoglobulinémies mixtes I.g.A-I.g.G	101
3) Cryoglobulinémies mixtes de type IV	103
4) Conclusion	103
E - Considérations étiopathogéniques	104
1) Modèles expérimentaux	104
2) Prédisposition génétique	107
F - Conclusion	107
<u>Chapitre V : Pronostic et traitement</u>	109
A - Pronostic et affections associées	109
B - Pronostic des accidents liés à la cryoglobuline	111
C - Traitement	113
1) Méthodes	113
2) Indications et résultats	115
<u>Chapitre VI : Observations</u>	121
<u>CONCLUSION</u>	255
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	

INTRODUCTION

MATERIEL D'ETUDE - METHODES

A - INTRODUCTION - HISTORIQUE

WINTROBE le premier, en 1933, rapporte l'observation d'un myélome dont le sérum "donne au froid un précipité inhabituel, disparaissant avec le réchauffement du sérum" (299). Cliniquement, cette première observation est caractérisée par une grande susceptibilité au froid, un syndrome de Raynaud, une acrocyanose des extrémités (nez, oreilles), des hémorragies du nez, des gencives, de la langue ; enfin une thrombose des veines rétiniennes.

LERNER et WATSON en 1957 (172, 173) précisent certaines manifestations cliniques liées au froid, en particulier le purpura vasculaire et les signes vaso-moteurs : les cryoglobulinémies sont nées.

Dès lors de nombreux auteurs précisent la nature immuno-chimique des diverses protéines sériques susceptibles de donner un cryoprécipité (Immunoglobuline G, M en particulier). LO SPALUTTO en 1962 ouvrait une voie féconde en démontrant que certaines cryoglobulines comportaient deux classes d'immunoglobulines (cryoglobulinémie mixte I.g.G - I.g.M) et avaient certaines propriétés d'un complexe antigène anticorps. METZGER en apportait quelques années plus tard les critères immunologiques, étudiant une macrocryoglobulinémie avec activité anticorps, anti-I.g.G globuline (201).

Parallèlement, la liste des symptômes rapportés à la cryoglobulinémie (cutanés, vaso-moteurs, rénaux, neurologiques ...) et des affections où elles sont découvertes s'allonge (en particulier hémopathie, affection auto-immune, maladies infectieuses).

MELTZER et FRANKLIN en 1966 tentent de mieux cerner le syndrome cryoglobulinémique (196) et isolent les cryoglobulinémies mixtes "idiopathiques" (syndrome, purpura, arthralgies, asthénie).

Cependant, le mécanisme intime de la cryoprécipitation reste inconnu ; la signification clinique de la découverte d'une cryoglobuline reste imprécise ; les accidents dus à la seule présence d'une cryoglobulinémie restent incertains.

Ce travail repose sur une étude prospective clinique et biologique mise au point depuis 1958 par le Professeur Agrégé SELIGMANN et ses Collaborateurs. 73 observations de cryoglobulinémies ont été recueillies, pour le plus grand nombre d'entre elles dans le service du Professeur Jean BERNARD ou du Professeur Agrégé SELIGMANN. Seules les observations où une étude clinique et biologique a pu être pratiquée ont été retenues. Cette étude fut entreprise afin :

1°) d'identifier précisément la nature des différents constituants d'un cryoprécipité, en particulier la classe et les caractères immuno-chimiques des immunoglobulines présentes dans le cryoprécipité (une ou plusieurs classes d'immunoglobulines, immunoglobuline monoclonale, polyclonale).

2°) De rechercher s'il existe des corrélations entre les symptômes présents dans les 73 observations étudiées et les différents types de cryoglobulines analysées. La physiopathologie des symptômes est-elle alors différente selon la nature des cryoprécipités ?

3°) De rechercher s'il existe également des corrélations entre les différentes affections associées et le type immuno-chimique de la cryoglobuline.

4°) De préciser la fréquence et l'interprétation des différents symptômes liés à la cryoglobuline qui ont été observés dans chacune de ces affections.

Ainsi peut-on espérer dégager la signification d'une cryoglobulinémie tant dans la symptomatologie dont elle est responsable que dans l'affection où elle est découverte.

Deux questions sont alors posées :

- La découverte d'une cryoglobuline nécessite-t-elle des décisions thérapeutiques particulières ? Modifie-t-elle le pronostic de l'affection associée ?
- Est-il enfin possible d'individualiser une maladie précise, répondant aux cryoglobulinémies idiopathiques ?

Il ressort de cette étude qu'il est nécessaire de distinguer les cryoglobulinémies monoclonales et les cryoglobulinémies formées de complexes immunoglobulines anti-immunoglobulines (où l'anticorps est souvent monoclonal). Les corrélations sont nettes en effet entre le type immuno-chimique de la cryoglobuline et l'affection associée, prolifération lympho-plasmocytaire (cryoglobulinémies monoclonales) ou maladies auto-immunes (cryoglobulinémies mixtes).

B - MATERIEL D'ETUDE - METHODES

1°) Etude biologique

a - Isolement

La recherche d'une cryoglobuline est systématique lors de l'étude de chaque sérum adressé au laboratoire du Professeur Agrégé SELIGMANN depuis 1958.

Le prélèvement de sang, sans anticoagulant, est recueilli dans un tube stérile, laissé 18 à 24 heures à la température du laboratoire puis porté deux heures à 37°, alors seulement le sérum est décanté, centrifugé. Le sérum additionné d'un antiseptique (Azide de Sodium 1/10 000ème) est alors conservé à + 4° dans un tube haut et étroit qui permet de mieux détecter un cryoprécipité de peu d'importance. Ce tube est conservé durant 8 jours afin de ne pas méconnaître une précipitation retardée minime.

Si un doute persiste, si la symptomatologie clinique évoque une cryoglobulinémie, cette recherche doit être répétée dans des conditions optima : prélèvement dans le laboratoire même, dans une chambre à 37° avec un matériel également porté à cette température. La centrifugation s'effectue également à 37°. Ce protocole d'étude a été suivi dans les 73 observations de ce travail.

Cette rigueur est nécessaire si l'on veut éviter de méconnaître un cryoprécipité minime qui serait perdu lors de la décantation du sérum ou qui serait détruit au cours des manipulations successives si le sérum est adressé avec retard au laboratoire.

Il est nécessaire de s'assurer de la disparition du cryoprécipité lorsque le sérum est de nouveau porté à 37°, cette réversibilité étant bien entendu fondamentale.

Il faut souligner que les cryoprécipités ainsi étudiés sont des cryoprécipités sériques. La recherche des cryoprotéines plasmatiques n'a pas été effectuée systématiquement. Elle nécessiterait un recueil de sang sur anticoagulant (Citrates ou Oxalates car l'Héparine entraîne des erreurs) permettant de déceler des cryofibrinogènes. Ceux-ci ne sont donc pas envisagés dans cette étude.

b - Caractérisation

Lorsque le diagnostic de cryoglobulinémie est fait, deux paramètres simples sont définis :

- la température maximale où existe une cryoprécipitation du sérum : celui-ci est porté une 1/2 heure à des températures progressivement décroissantes de 2° en 2°, la disparition de la limpidité du sérum définit la température initiale de précipitation. Les températures extrêmes dans notre expérience sont 15 et 37°.

- le taux de la cryoglobuline :

Trois méthodes peuvent être utilisées ; aucune n'est exempte de reproches (14).

* La mesure des protides totaux (méthode du Biuret) avant et après soustraction de la cryoglobuline sur un échantillon de sérum conservé huit jours à + 4° permet d'apprécier les cryoprécipités très importants.

* Le cryocrite : centrifugation à froid du sérum dans un tube à hématocrite, le cryoprécipité est ainsi directement exprimé en volume et peut être alors secondairement défini en fonction des protides totaux (en grammes pour cent).

Cette mesure est fidèle pour un même sérum mais elle ne permet pas d'apprécier un cryoprécipité minime ou de faibles variations du taux d'une cryoglobuline à des examens successifs.

* Dosage direct de la cryoglobuline isolée à partir d'un volume donné de sérum.

Comme nous le verrons, l'isolement d'une cryoglobuline nécessite plusieurs lavages et centrifugations qui entraînent une perte volontaire (afin d'obtenir une purification correcte) d'une quantité indéterminée de cryoglobuline. Le dosage lui-même s'effectue soit par la méthode du Biuret, soit par spectrophotométrie (absorption en ultraviolet à 280 Å - appareil Zeiss ou Beckmann).

Cette dernière méthode a été utilisée dans cette étude pour mesurer le taux de la cryoglobulinémie ; elle sous-estime donc constamment le taux réel de la cryoglobuline mais cette méthode s'est révélée la plus sensible. Lorsque le taux de la cryoglobuline est important, le cryocrite a également été retenu.

La température maximale de précipitation et la mesure du taux de la cryoglobuline sont donc des mesures non exemptes d'imprécisions, elles peuvent cependant être confrontées avec les symptômes cliniques déclenchés par le froid.

c - Identification de la cryoglobuline.

* L'identification des immunoglobulines entrant dans le cryo-

précipité est l'étape fondamentale de l'étude biologique d'une cryoglobuline.

- Isolement, purification :

L'isolement doit s'effectuer à partir d'une quantité suffisante de sérum :

- 50 à 200 cc de sang sont nécessaires si la cryoglobuline est minime, ils doivent être prélevés dans les meilleures conditions, chez un sujet strictement à jeun, et en tout cas portés directement à 37°.
- Si une plasmaphérèse est indiquée, il faut rapidement défibriner le plasma à 37° puis procéder de manière identique (parfois la solution anti-coagulante ACD utilisée pour le recueil du sang contrariait la cryoprécipitation qui était retrouvée après dialyse contre de l'eau physiologique tamponnée).

La cryoglobuline est purifiée par lavages successifs en tampon chlorure de Sodium 0,15 M suivis d'une centrifugation à + 4° du cryoprécipité. Plusieurs schémas de purification ont été utilisés dans la littérature : deux à dix lavages à froid, un ou plusieurs lavages à chaud, etc ...

Après plusieurs essais, la méthode retenue dans le laboratoire comporte une centrifugation du cryoprécipité à + 4°, deux lavages à froid, deux lavages à chaud (37°). Dans tous les cas, la dernière eau de lavage ne doit plus contenir de protéines, sinon de nouveaux lavages sont nécessaires. Une preuve nécessaire d'une purification correcte sera apportée par l'absence d'albumine lors de l'étude du cryoprécipité.

La solution de cryoglobuline en eau physiologique tamponnée (Cl Na 0,15 M) est alors ajustée si possible à la concentration de 10 mg/ml (extrême de 6 à 15 mg par ml) pour les études immunologiques ultérieures. Il n'est pas toujours possible alors d'obtenir une redissolution complète du cryoprécipité à la chaleur (37 à 42°), ceci rejoint plusieurs observations de la littérature et semble être expliqué en partie :

- soit par une concentration supérieure à la concentration sérique.
- soit par une solution aux constantes physico-chimiques différentes du sérum (protéine, ions, pH, etc.). Il est vrai que l'apport d'albumine, par exemple permettrait de faciliter la redissolution du cryoprécipité à 37°.

En outre, il est plus aisé d'étudier une cryoglobuline dans les 15 jours qui suivent son prélèvement, et une étude rapide semble indispensable.

- Analyse immunologique :

Electrophorèse et immuno-électrophorèse permettent d'identifier la nature des constituants du cryoprécipité :

- Electrophorèse en gélose (tampon Véronal 0,05 M pH 8,6) de la solution de cryoglobuline portée une heure à 37° : la migration est effectuée à la température de la pièce (la chaleur dégagée par conduction lors de l'électrophorèse permet dans tous les cas une migration correcte des protéines).

Cette électrophorèse comparée à l'électrophorèse du sérum pathologique pratiquée avant et après soustraction de la cryoglobuline permet d'apprécier la mobilité électrophorétique des constituants du cryoprécipité, la présence ou non d'immunoglobulines à migration électrophorétique étroite.

- L'immuno-électrophorèse est effectuée à 37° (gélose, tampon Véronal de force ionique 0,05 M, pH 8,6, méthode de Scheidegger) sur le cryoprécipité à la concentration de 10 mg par ml et préalablement réchauffé.

Sont utilisés :

- Un immun-sérum de cheval anti-sérum humain normal (Institut Pasteur immun sérum n° 742) dont les anticorps anti I.g.G ont été épuisés. (Cet immun sérum possède en particulier des anticorps anti-lipoprotéine, bêta 1 C, I.g.M, I.g.A, etc.) et un sérum anti I.g.G.
- Des immun-sérums de lapin mono-spécifiques obtenus dans le laboratoire du Professeur Agrégé SELIGMANN et leur spécificité rigoureuse est contrôlée de manière habituelle. Sont successivement utilisés des immuns sérums anti-gamma, alpha, mu, kappa, lambda.

Une immuno-électrophorèse est parfois effectuée après mise en contact avec une solution réductrice (Cystéine 0,05 M, Mercapto-Ethanol 0,1 M).

L'immuno-électrophorèse du cryoprécipité permet :

- de contrôler la pureté du cryoprécipité (absence d'albumine en particulier),
 - d'apprécier les différents constituants du sérum humain entrant dans le cryoprécipité : immunoglobulines appartenant à une ou plusieurs classes, différents constituants du complément, lipoprotéine.
- Lorsque le cryoprécipité contient plusieurs immunoglobulines, en particulier I.g.G, I.g.A, I.g.M, il est parfois difficile de préciser par immuno-électrophorèse le type des chaînes légères. Il est alors nécessaire d'isoler l'I.g.M par une ultra-centrifugation préparative en gra-

dient de densité (gradient de Sucrose voir ci-dessous) pour étudier directement les chaînes légères de la fraction lourde.

- Immuno-diffusion en gélose (Ouchterlony). Elle est utilisée pour une meilleure analyse des différents constituants du cryoprécipité ou pour l'étude des fractions isolées par gradient de densité. Dans ce dernier cas, des témoins permettent de contrôler la sensibilité de cette méthode et d'affirmer l'absence de l'une ou l'autre chaîne légère dans la fraction lourde du gradient.

Il est nécessaire :

1°) lorsque l'on teste la fraction 19S d'utiliser un témoin comportant en proportion variable des mélanges d'Ig M kappa et d'Ig M lambda afin d'être certain que les conditions techniques ne risquent pas de faire méconnaître un faible pourcentage de molécules, lambda en particulier.

2°) de s'assurer dans tous les cas que la séparation des différentes fractions a été correcte et qu'il n'existe pas d'autres immunoglobulines (Ig G) dans la fraction lourde du gradient.

Au terme de cette étude, il est donc possible de caractériser complètement un cryoprécipité. Sur le tableau 1 sont réunis les résultats concernant les 73 observations dont l'étude clinique et biologique a pu être complète. Quatre types différents de cryoglobulines sont observés, définis par la nature immunologique des immunoglobulines entrant dans le cryoprécipité.

CG	Nombre	%
Type I	9	12
Type II	10	12,5
Type III	19	26
Type IV	35	49,5
	73	100

Tableau 1

- Type I : Cryoglobulinémie monoclonale Ig G ou Ig A et on peut en rapprocher les protéines de Bence-Jones cryoprécipitantes. Ces immunoglobulines ne contiennent qu'un seul type de chaîne légère et pour les Ig G une seule sous classe de chaîne lourde.

- Type II : Cryoglobuline Ig M monoclonale pure .

- Type III : Cryoglobulinémie mixte correspondant à un complexe immunoglobuline anti-immunoglobuline où l'anticorps est monoclonal.

. Cryoglobulinémie Ig M - Ig. L'électrophorèse permet en règle la séparation de l'antigène Ig G et de son anticorps Ig M qui apparaît comme un pic de mobilité électrophorétique étroite. Ailleurs le caractère monoclonal ne peut être affirmé que par l'étude de la fraction lourde d'un gradient de sucrose effectué en pH acide.

. Cryoglobulinémie Ig A monoclonale anti Ig G exceptionnelle.

. Cryoglobulinémie Ig G monoclonale anti Ig G.

- Type IV : Cryoglobulinémie mixte contenant plus d'une classe d'immunoglobuline (Ig M - Ig G le plus souvent). Dans certains cas, l'anticorps est certainement polyclonal mais le taux de la cryoglobuline souvent très minime explique que l'identification d'un anticorps monoclonal soit particulièrement délicate.

- Autres explorations :

Il s'agit de techniques de recherche utilisées dans certaines observations :

- Séparation des différents constituants du cryoprécipité :

- ultra-centrifugation préparative en gradient de densité (gradient de Sucrose) effectuée à pH 4,3 en général (tampon acide acétique acétate) permettant avec des quantités minimales de cryoglobuline l'isolement de ses différents constituants.
- ultra-centrifugation analytique (Dr. Van RAPENBUSCH - ultra-centrifugeuse Spinco - à la concentration de 10 mg/ml), une ultra-centrifugation effectuée à 20°, parfois à 37° peut permettre l'analyse quantitative de chacun des constituants du cryoprécipité et la recherche de "complexes" de constante de sédimentation supérieure à celle des constituants de la cryoglobuline, dans le sérum ou le cryoprécipité lui-même.
- La filtration sur colonne de Sephadex G 200, ou la chromatographie sur colonne échangeuse d'ions (colonne de D E A E cellulose) peut

permettre la séparation des constituants du cryoprécipité. Elle nécessite une purification parfaite de la cryoglobuline, une solubilisation totale à la température où est effectuée cette filtration, exigeant divers artifices (température de 37°, travail à pH acide, en urée, etc.).

Ces méthodes permettent d'obtenir une quantité suffisante, parfaitement pure, des différents constituants d'un cryoprécipité, afin de poursuivre leur analyse immunologique ou physico-chimique.

- Les examens physico-chimiques essaient d'étudier les différents paramètres influençant la cryoprécipitation : - pH, force ionique, température, concentration : il suffit de mesurer le cryoprécipité obtenu après 24 heures à +4° dans les solutions aux constantes désirées.

- action des agents dissociants (Urée 2 à 8 M)
- réaction des agents réducteurs (Cystéine 0,05 M Mercapto-Ethanol 0,1 M)
- enfin, viscosité du sérum (viscosimètre d'Ostwald).

2°) Etude clinique

73 observations ont été recueillies dans le service d'hématologie du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis, un grand nombre de ces malades ont été ultérieurement suivis en consultation externe (par le Professeur Agrégé SELIGMANN et le Docteur CLAUVEL en particulier).

Le protocole décidé pour l'exploration de ces malades repose avant tout sur la recherche d'une hémopathie lymphoïde et d'anomalies auto-immunes, cliniques ou biologiques. Dans de nombreuses observations, elles ont pu, pour les plus simples d'entre elles, être répétées en cours d'évolution. Le plan suivi dans l'exposition de ce protocole sera repris dans chacune des observations rapportées en appendice.

Examens hématologiques :

Numération formule sanguine, hématocrite (Ht), hémoglobine (Hb), réticulocytose, taux des plaquettes, myélogramme, biopsie médullaire (B.M.), lymphographie.

Et selon le contexte clinique, biopsie ganglionnaire, spléno-gramme, éventuellement étude de la durée de la vie des hématies marquées au Cr⁵¹ (Professeur Agrégé NAJEAN).

Examens immuno-chimiques :

Protides totaux (P.T.), électrophorèse sur papier permettant une étude quantitative des différentes fractions du sérum (effectuée pour le plus grand nombre d'entre elles dans le laboratoire de la Pharmacie Centrale de Saint-Louis), électrophorèse en gélose et immuno-électrophorèse, dosage des immunoglobulines (immuno-diffusion radiale, méthode de Mancini) lorsqu'elle apparaissait utile.

Ultra-centrifugation analytique du sérum recherchant une fraction de constante de sédimentation inhabituelle et permettant de mesurer précisément le taux de la fraction lourde 19S.

Eventuellement électrophorèse et immuno-électrophorèse des urines.

Examens immunologiques :

Recherche de facteurs anti-gammaglobulines humaines : test du Latex F II (fraction II de Cohn) ; test de Waaler-Rose, dosage du complément (la plupart de ces études ont été faites dans le Laboratoire du Docteur PELTIER à l'hôpital Lariboisière).

Test de Coombs (Laboratoires du Professeur DAUSSET et Professeur SALMON) avec étude de la spécificité de l'éluat.

Recherche d'anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence (ANF) (Docteur CANNAT, Laboratoire du Professeur Agrégé SELIGMANN).

Recherche d'anticorps anti-tissus : anti-thyroïdien, anti-estomac, anti-mitochondries en particulier (Docteur CANNAT, Professeur EYQUEM Institut Pasteur, Docteur HOMBERG, Centre de trans-fusion).

Dans un nombre plus restreint d'observations une étude schématique de l'immunité a été pratiquée : titre des iso-hémagglutines naturelles (Docteur REVIRON) dosage des iso-hémagglutinines (Professeur SALMON), tests explorant l'hypersensibilité retardée avec les antigènes suivants : Candidine, Tuberculine, Varidase, sensibilisation par le dinitro-chloro-benzène (DNCB).

Fonctions rénales :

Urée sanguine, protéinurie des 24 heures, débit des hématies et leucocytes/minute (HLM) répété plusieurs fois en cours d'évolu-

tion ; clearance de l'urée, de la créatinine, urographie intra-veineuse.

Biopsie rénale, dont nous exposerons les indications (Service du Professeur RICHET : Docteur MOREL-MAROGER ; service du Professeur HAMBURGER). Chaque fois que cela était possible l'étude en microscopie optique a été associée à une étude en immunofluorescence.

Explorations hépatiques :

Transaminases, phosphatases alcalines, cholestérol, lipides totaux, clearance de la bromosulfone-phtaléine (B S P). Recherche de varices oesophagiennes, scintigraphie hépatique, biopsie hépatique selon les résultats des épreuves précédentes.

Etude de l'hémostase :

Temps de saignement (TS), temps de coagulation (TC) étude du complexe prothrombique, temps de thrombine, dosage du fibrinogène. Et si nécessaire l'exploration de chacun des facteurs de la coagulation, étude fonctionnelle plaquettaire.

Divers : - Etudes histologiques (biopsie cutanée, neuro-musculaire etc.)

Radiographies squelettiques (lorsqu'il existe un syndrome articulaire, ou une immunoglobuline pathologique).

Radiographie thoracique, électrocardiogramme.

Electromyogramme, s'il existe un point d'appel.

Recherche systématique d'un syndrome de Sjögren (test de Schirmer, test au Rose Bengale ou à la fluorescéine, service du Docteur AUVERT, hôpital Saint-Louis) et lorsqu'indiquée, biopsie d'une glande salivaire ou sialographie (Docteur LAUDENBACH, hôpital de la Pitié).

Ce plan rigoureux sera suivi dans la mesure du possible dans l'analyse de chaque observation rapportée, en essayant de regrouper dans un souci de clarté les différents résultats. Afin de faciliter leur lecture, la liste de ces examens ne sera pas répétée sauf cas particulier ou exploration incomplète lorsque leurs résultats sont normaux (exemple : fonction rénale normale sous-entend urée normale, absence de protéinurie, urographie intra-veineuse normale, clearance de la créatinine normale).

3°) Analyse du recrutement :

Durant ces 10 dernières années 121 cryoglobulines ont été isolées et identifiées dans le Laboratoire du Professeur Agr. SELIGMANN.

CG	Nombre	%
Type I	15	12,5
Type II	15	12,5
Type III	27	22
Type IV	64	53
Total	121	100

Tableau 2

Nous avons conservé 73 observations où une étude clinique et biologique complète a pu être menée à bien.

Il existe donc une sélection aussi bien à partir des malades que des sérums étudiés :

- a - Certains malades, parce qu'ils présentaient une histoire clinique évocatrice ont été adressés au Professeur Agr. SELIGMANN ; chez d'autres malades, hospitalisés dans le service du Professeur Jean BERNARD, la cryoglobuline a été découverte par un examen systématique.
- b - Certains sérums ont été adressés au laboratoire d'immuno-chimie afin d'identifier une cryoglobuline déjà connue ; souvent la cryoglobuline a été découverte dans des sérums adressés pour d'autres motifs et plus volontiers par certains services (néphrologie, hépatologie, dermatologie).

Un nombre important d'observations ne peut pallier ces biais, aussi dans un but prospectif, il peut être envisagé une étude systématique au cours de certaines affections (cirrhose, arthrite rhumatoïde, etc ...). C'est la fréquence des cryoglobulinémies au cours de ces affections qui permettra d'accorder une signification moins équivoque à certains symptômes ou maladies associées.

ETUDE IMMUNO-CHIMIQUE DES CRYOGLOBULINES

Les différents constituants identifiés dans les cryoglobulinémies que nous avons étudiées sont des immunoglobulines. Nous étudions successivement

- les cryoglobulines comportant une seule classe d'immunoglobuline : I.g.G, I.g.A, protéine de Bence-Jones, I.g.M.
- les cryoglobulines constituées de plusieurs classes d'immunoglobulines : I.g.M - I.g.G ; I.g.M-I.g.G-I.g.A ; enfin I.g.A-I.g.G.
- Nous envisagerons parallèlement les données de la littérature, en particulier les cryoglobulines comportant d'autres constituants que des immunoglobulines.

A - CRYOGLOBULINEMIE COMPORTANT UNE SEULE CLASSE D'IMMUNOGLOBULINE.

1°) Cryoglobulinémie I.g.G, I.g.A, protéine de Bence-Jones (9 cas)

La cryoprécipitation ou la gélification à froid de ces sérums est aisée à constater, le taux le plus bas que nous ayons observé étant de 5 mg/ml. Comme il est classique, la cryoprécipitation peut être massive (30 grammes par litre dans une observation).

Le tableau n° 3 regroupe d'une part le taux, la température maximale de précipitation de la cryoglobuline, d'autre part sa classe et pour les cryoglobulinémies I.g.G leur sous-classe de chaîne lourde. Il est remarquable de noter la présence de deux cryoprotéines I.g.A et d'une protéine de Bence-Jones kappa en raison de la rareté des cas rapportés. Une cryogélification semble fréquente dans la classe des I.g.A (5 sur 7 de la littérature), une protéine de Bence-Jones cryoprécipitante peut être découverte soit dans le sérum, soit plus souvent (3 cas de la littérature) (7, 160, 178) dans les urines concentrées et gardées à + 4°. Cette cryogélification plus fréquente des immunoglobulines A et des protéines de Bence-Jones est à rapprocher peut-être des propriétés physiques plus particulières de ces protéines : polymérisation des I.g.A. (liée ou non à l'établissement de liaisons disulfure) (13) et thermoprécipitation réversible à 100° des protéines de Bence-Jones.

	Type immuno- chimique	Taux mg/ml	Température de précipitation
Obs. 1	IgG ₁ Lambda	30	28°
Obs. 3	IgG ₁ Kappa	7	30°
Obs. 4	IgG ₁ Kappa	5	21°
Obs. 5	IgG Kappa	15	25°
Obs. 6	IgG ₁ Lambda	6	30°
Obs. 7	Bence-Jones Kappa	1	
Obs. 8	IgA Kappa	Gélification	
Obs. 9	IgG ₂ Kappa	10	30°
Obs. 10	IgA Kappa	Gélification	

Tableau 3

L'électrophorèse du sérum réchauffé et celle de la cryoglobuline isolée montrent l'existence d'une globuline de mobilité électrophorétique étroite. Après un passage prolongé à + 4° puis cryoprécipitations successives, une partie de l'immunoglobuline monoclonale peut persister dans le surnageant. Dans un cas, l'immunoglobuline monoclonale du surnageant a pu être isolée et on observe de nouveau une cryoprécipitation. Dans un autre cas, ce pic ne reprécipitait pas à + 4° mais l'on ne peut éliminer une dénaturation durant les manipulations nécessaires à l'isolement de l'immunoglobuline monoclonale.

L'immuno-électrophorèse de la cryoglobuline purifiée, effectuée à la concentration de 10 mg par ml, confirme l'existence d'une seule classe d'immunoglobulines. Chaque fois, l'I.g.G monoclonale ne comportait qu'un seul type de chaînes légères kappa ou lambda et une seule sous-classe de chaîne lourde.

La ligne de précipitation observée avec le cryoprécipité est 8 fois typique d'une immunoglobuline monoclonale (migration électrophorétique restreinte) une fois la ligne de précipitation est très longue; (étendue des bêta aux gamma-globulines) et en dépit de cette hétérogénéité de migration, il n'existe qu'un seul type de chaînes légères et une seule sous-classe d'I.g.G. Plusieurs explications sont possibles: parfois la concentration de 10 mg par ml ne permet pas une redissolution

parfaite de la cryoglobuline rendant l'interprétation de la migration difficile, ou bien, en dépit des précautions prises pour que chacune des étapes techniques soit effectuée à 37°, la constitution de polymères est possible. Dans ce sérum, l'adjonction de réducteur (Cystéine) permettait alors d'obtenir une migration électrophorétique étroite caractéristique d'une immunoglobuline monoclonale.

Nous envisagerons successivement :

- les caractères physico-chimiques de ces cryoglobulines.
- le mécanisme possible de la cryoprécipitation.
- la structure des cryoprotéines I.g.G.
- Enfin, les données de la littérature, les autres constituants du cryoprécipité.

a - Caractéristiques physico-chimiques

Ces différentes études sont réalisées sur des échantillons de cryoglobuline purifiée :

- Cryoprécipitation en fonction de la température et de la concentration :

Le cryoprécipité à + 4° est d'autant plus important que la solution de cryoglobuline est plus concentrée. On note qu'au dessus d'une certaine concentration, variable évidemment pour chaque protéine, ce cryoprécipité augmente pratiquement de manière linéaire avec la concentration.

A 37°, une courbe analogue peut être obtenue, il faut bien entendu atteindre des concentrations beaucoup plus élevées qu'à + 4° pour obtenir un cryoprécipité identique.

L'on conçoit que selon la pente de ces courbes et la quantité maximale d'immunoglobuline soluble à 37° ou à 4°, l'apparition de signes cliniques puisse être fort variable : pour une température de précipitation identique, la cryoglobuline est d'autant plus soluble que le cryoprécipité à + 4° est important : seules de fortes variations de la concentration de la température peuvent alors augmenter ou diminuer le cryoprécipité. Il n'existe aucun critère permettant de prévoir les accidents cliniques. Intuitivement, ils seront d'autant plus fréquents que la cryoglobuline est moins soluble, c'est-à-dire que le cryoprécipité à + 4° est plus faible. Il est cependant évident que si la température maximale de précipitation sérique est élevée, susceptible d'être réalisée "in vivo", il faut redouter la survenue de complications.

- Modifications physico-chimiques du milieu :

La cryoprécipitation est très sensible aux modifications de pH, de force ionique ; les agents dissociant tel que l'urée, les agents

réducteurs (Mercapto-Ethanol, Cystéine) sont également susceptibles dans certaines conditions de modifier la cryoprécipitation (97, 196).

- pH force ionique

Il existe des valeurs optimales de pH, de force ionique pour lesquelles la cryoprécipitation est la plus élevée. Aux valeurs extrêmes de ces paramètres, la cryoprécipitation disparaît. L'intérêt que l'on peut en tirer est double :

- . souligner que la charge des molécules (et donc les forces électriques entrant en jeu), leur conformation, surtout leur inter-action avec le solvant interviennent dans la cryoprécipitation. Il s'agit ici au demeurant d'un phénomène fort banal (précipitation de protéines en forte concentration H⁺ ou insolubilité de globulines normales du sérum en faible force ionique : euglobulines). Cependant, la conformation de ces molécules, l'équilibre entre groupes hydrophiles ou hydrophobes, les rendent très sensibles à de faibles variations des conditions de précipitation.

- . D'autre part, l'interprétation physio-pathologique des symptômes observés au cours des cryoglobulinémies ne doit pas tenir compte des seules variations de la température ou de la concentration, mais aussi d'éventuelles modifications physico-chimiques du milieu.

- Urée

Le mécanisme de l'action de l'urée est mal connu : avide de lésions hydrogènes, active également sur les forces hydrophobes, l'urée inhibe la cryoprécipitation et à l'évidence d'autant mieux que sa concentration est plus forte ou que la cryoglobuline est à plus faible concentration. Des concentrations faibles en urée, de 1 à 4 M, inhibent le plus souvent la cryoprécipitation, aussi est-il vraisemblable que c'est plus en modifiant l'inter-action solvant-protéine que par une action directe sur la molécule (dénaturation) que l'on peut expliquer la disparition de la cryoprécipitation.

- Agents réducteurs

La Cystéine (0,05 M) et le Mercapto-Ethanol (0,1 à 0,2 M) rompent les lésions disulfures. Leur action est inconstante : ils entraînent une diminution du cryoprécipité dans 50 % des cas environ. (99, 196, 289). Le mécanisme de leur action est certainement complexe :

- modification de la structure quaternaire de la molécule permettant de démasquer des groupes hydrophobes au sein d'une molécule ou à

l'inverse augmentation de la solubilité par exposition de groupes hydrophiles

- rôle hypothétique dans l'inter-action moléculaire (modification des charges électriques)
- dépolymérisation de polymères cryoprécipitants comme ce fut démontré pour certaines I.g.A (disparition en ultra-centrifugation analytique de polymères supérieurs à 10 S).

Soulignons cependant que quelle que soit l'action des mercaptants, on ne peut expliquer la cryoprécipitation par la formation de pont S - S inter ou intra-moléculaire : la simple activation thermique de 4 à 37° ne saurait en effet rompre ces lésions covalentes.

- Solvants non ioniques

L'inhibition de la cryoprécipitation par les solvants organiques souligne le rôle des forces hydrophobes. SAHA inhibe la cryoprécipitation d'une I.g.G 1 Lambda par de fortes concentrations de Formamide ou de 2 Chloro-éthanol (241)

Au-dessus d'une concentration critique (6 M de Formamide ou 0,5 M de Chloro-éthanol, en milieu pH 5, 0,1 M acétate), la disparition de la cryoprécipitation est brutale, l'allure des courbes des coefficients de sédimentation en fonction de la concentration en solvant est très différente de celles obtenues avec des solvants ioniques.

b - Mécanisme possible de la cryoprécipitation :

L'imprécision des résultats précédents et l'impossibilité actuelle de franchir le pas entre modifications physico-chimiques du milieu et modifications structurales d'une molécule d'immuno-globuline expliquent les deux hypothèses avancées : mécanisme physico-chimique ou liaison immunologique.

- Mécanisme physico-chimique :

- les modifications physico-chimiques peuvent porter sur une molécule individuelle. Il s'agit alors de modifications jouant sur la structure quaternaire, l'insolubilité de la molécule traduit sa dénaturation par le froid. GUINAND étudiant une I.g.A cryoprécipitante trouve à + 4°, quelle que soit la concentration initiale de la solution (7 et 20 mg par ml) une même quantité de cryoglobuline solubilisée et admet qu'il s'agit là d'un argument en faveur de ce mécanisme (il faudrait cependant alors démontrer l'absence de polymères dans le surnageant resté à concentration constante) (129). Un second argument est apporté par l'existence de cryoglobulines I.g.G cristallisables (observation n° 9, 210) : l'on imagine mal en effet au sein d'une structure aussi ordon-

née qu'un cristal la présence de plusieurs immunoglobulines, fussent-elles d'une même classe ou même d'un polymère d'une même immunoglobuline (il devrait toujours être identique à des températures différentes) mais l'on sait que parfois certains polymères sont "favorisés" et pourraient alors former une structure cristalline.

- Inter-action entre plusieurs molécules :

Cette polymérisation ou agrégation de plusieurs molécules identiques d'immunoglobulines peut s'appuyer sur :

- Les résultats de MELTZER qui, en ultra-centrifugation, a étudié une cryoglobuline I.g.G se présentant comme un pic à très large base : à pH acide l'on retrouvait le pic caractéristique 7S à base étroite (196). De même SARGENT étudie une I.g.G 1 Lambda : en ultra-centrifugation sont notés des pics 6,6 S, 15,5 S, 17 S ; ces "polymères" disparaissent lorsqu'on dilue le sérum (243).
- Les rares exemples de cryoprotéines de Bence-Jones où l'importance de la concentration rivalise avec celle de la température : RITZMAN a montré en ultra-centrifugation l'existence de polymères de poids moléculaire élevé (40S) (178). Il semble bien qu'il s'agisse ici devant ces protéines de Bence-Jones comportant uniquement des chaînes légères le seul mécanisme que l'on puisse invoquer.
- La fréquence des I.g.G 3 cryoprotéines plus souvent rencontrées que ne le voudrait le pourcentage d'I.g.G 3 d'une population d'immunoglobulines normales, or l'on sait que les I.g.G 3 ont une grande tendance naturelle à se polymériser, en dehors de tout phénomène de cryoprécipitation ; cette polymérisation est très sensible à la concentration mais également et surtout à la température ; elle semble dûe au fragment Fd de la molécule d'I.g.G 3. (63).
- Les expériences de SAHA (242) enfin qui étudie une cryoprotéine I.g.G 1 Lambda. En ultra-centrifugation, on observe pour de faibles variations de pH une dimérisation des fragments F a b ou F (a b)' 2. Cet équilibre monomère-dimère constaté en ultra-centrifugation semble lié également au fragment F d de la molécule d'I.g.G 1 : en effet si les chaînes H isolées donnent un cryoprécipité minime, les chaînes légères sont incapables de toute cryoprécipitation. Dans cette étude, il existait une différence minime dans le spectre d'émission fluorescente entre le monomère et l'équilibre monomère-dimère en fonction du pH et de la température suggérant ainsi une modification de la conformation. Ainsi, s'il est vraisemblable que certaines cryoglobulines I.g.G comportent des polymères, le mécanisme précis de l'agrégation des molécules ne peut être déterminé (83, 241, 244).

Nous citerons ici les études portant sur la viscosité de ces cryoglobulines : pour SAHA (241) la viscosité intrinsèque d'une molécule d'I.g.G₁ cryoprécipitante est plus élevée que la viscosité d'un pool d'I.g.G. normal : le calcul des forces de friction tend à montrer que cette molécule serait plus sphérique qu'une molécule d'immunoglobuline normale (SAHA utilise afin que sa molécule soit parfaitement solubilisée un milieu pH 5, 0,1 M acétate). C'est encore souligner l'importance de la structure quaternaire de la molécule.

Dans des sérums comportant une immunoglobuline monoclonale cryoprécipitante, la viscosité est le plus souvent normale à 37°, mais bien sûr a une dépendance thermique très différente de celle de sérums humains normaux (212).

Ces données sont donc encore très fragmentaires et ne permettent pas de conclusion définitive (5). Rappelons que dans l'étude du syndrome d'hyperviscosité observé au cours des myélomes, KUNKEL et CAPRA trouvent un fort pourcentage d'I.g.G 3 (63, 188).

- Inter-action immunologique:

Ainsi, l'incertitude du mécanisme physico-chimique, l'analogie avec les cryoglobulinémies mixtes I.g.M-I.g.G qui se comportent comme un complexe antigène anticorps comme nous le reverrons, certaines observations telles que celles de MELTZER (197) (qui étudie une cryoglobuline I.g.G comportant en ultra-centrifugation des polymères de 10 à 40S disparaissant à pH acide), ont conduit à proposer un mécanisme immunologique.

L'existence d'une activité antigammaglobuline au sein de certains sérums de cryoglobulinémies myélomateuses a permis à GREY et Coll.(124) puis GREY et CERROTINI de préciser les arguments en faveur d'une inter-action immunologique I.g.G anti I.g.G :

- . La recherche d'une activité antigammaglobuline dans le cryoprécipité est parfois positive : Test Latex F II (positif 4 fois sur 7), surtout co-précipitation d'I.g.G normales marquées par l'iode radio-actif dans le cryoprécipité (6 cas sur 7).

- . La cryoprécipitation peut être inhibée par un excès d'I.g.G (redissolution en excès d'antigène).

- . L'ultra-centrifugation analytique affirme l'inter-action spécifique du fragment anticorps pepsinique F (ab)'2 de l'immunoglobuline monoclonale avec le fragment Fc d'une molécule d'I.g.G normale : diminution ou disparition totale du pic 5S correspondant au fragment F (ab)'2 : celui-ci se combine avec le fragment FC pour donner un nouveau pic de constante de sédimentation supérieure. Les autres sys-

tèmes possibles (fragment F (ab)'2 isolé, fragment F (ab) seul, fragment Fc seul ou associé à une molécule entière d'I.g.G normale) n'entraînent pas de modification des constantes de sédimentation de ces différentes protéines ou de leurs fragments durant l'ultra-centrifugation.

. CERROTINI achève la caractérisation de cette inter-action immunologique en calculant la force de liaison antigène-anticorps : celle-ci est faible comme on pouvait l'imaginer (puisque la simple activation thermique suffit à dissocier le complexe), elle est de l'ordre de 10^{-4} M^{-1} . Il faut noter que c'est l'ordre d'affinité observé pour d'autres immunoglobulines monoclonales anticorps (activité anti-haptène type anti-DNP par exemple) pour lequel on discute toujours :

- une affinité réellement faible pour l'antigène considéré
- une réaction croisée, le véritable antigène restant à découvrir
- ou même la réalité de l'inter-action immunologique.

. Un dernier argument est enfin apporté : la spécificité de l'anticorps vis à vis des I.g.G de primates.

Dans deux des sept cryoprécipités I.g.G étudiés, les deux types de chaînes légères kappa et lambda étaient présents. De plus dans trois des sept cryoprécipités, il existait plusieurs sous-classes d'I.g.G (l'anticorps monoclonal est 3 fois une I.g.G 3, la sous-classe associée est dans deux observations une I.g.G 1, dans une observation une I.g.G 1 et également une I.g.G 2).

Ces expériences de GREY permettent donc d'affirmer que certaines cryoglobulines IgG sont en fait mixtes : l'anticorps IgG monoclonal a une spécificité anti-immunoglobuline (IgG anti IgG). Les données d'ultra-centrifugation sont un argument majeur en faveur d'une inter-action de type immunologique spécifique.

La complexité de ces expériences explique que des conditions techniques simples ne peuvent permettre d'écarter formellement l'existence de complexes IgG anti IgG. Les meilleurs arguments pour éliminer cette possibilité sont la négativité de la recherche d'une activité anti-immunoglobuline dans le cryoprécipité et la présence d'un seul type de chaîne légère et d'une seule sous-classe d'IgG (à condition que dans le cryoprécipité la proportion d'antigène soit suffisante pour que la seconde sous-classe ou le type opposé de chaîne légère soit détecté surtout si l'anticorps est kappa).

L'analogie est grande avec les complexes IgG-IgG observés dans les observations de purpura hyperglobulinémique (complexes de constante de sédimentation 7S à 20S en ultra-centrifugation analytique).

CAPRA et KUNKEL ont réussi à démontrer, après séparation

du complexe, que l'anticorps IgG était monoclonal (étude de la structure primaire des chaînes légères qui appartiennent à un même sous-groupe V κ ₁ ou V κ ₃. Ils montrent également que l'IgG anticorps peut à lui seul former des complexes en ultra-centrifugation analytique. Il s'agit donc ici au contraire d'une fausse hétérogénéité électrophorétique (l'anticorps apparaît polyclonal car il est complexé) et le lien avec une cryoglobulinémie IgG est évident (65, 66).

Notre observation n° 2 illustre bien ces difficultés : il s'agit d'un myélome cliniquement évident ; l'électrophorèse ne révèle pas de pic étroit mais une hypergammaglobulinémie importante. En immunoelectrophorèse, la ligne de précipitation du cryoprécipité avec un sérum anti-IgG est hétérogène étendue des β aux γ . Les deux types de chaînes légères, deux sous-classes d'IgG (IgG₁ et IgG₃) sont retrouvés dans le cryoprécipité. On aurait donc pu conclure à une simple hypergammaglobulinémie diffuse si on n'avait pas la certitude clinique d'un myélome. Il existait bien une immunoglobuline myélomateuse lambda comme le démontra l'étude de la synthèse in vitro des plasmocytes médullaires de ce malade.

Conclusion - Quel que soit le mécanisme, physico-chimique ou immunologique, les mêmes forces sont mises en jeu et aboutissent à une précipitation étroitement dépendante de la température, les fortes variations d'enthalpie calculées (6 000 à 25 000 cal M⁻¹) en témoignent. Cette précipitation a des aspects variables :

- cryogélification évoquant comme le montre SAHA l'exposition de nombreux groupes hydrophiles expliquant l'inter-action si particulière avec le solvant (rôle des sucres ?).
- floculation par association moléculaire toujours plus complexe (selon les charges électriques) jusqu'à la "sortie de phase".
- précipitation, véritable "salting out" enfin cristallisation.

c - Structure des cryoprotéines I.g.G

L'étude de la structure primaire d'une immunoglobuline cryoprécipitante pourrait-elle apporter quelque lumière sur le phénomène de la cryoprécipitation ? Actuellement, aucun résultat n'est concordant, l'analyse brute en acide aminés révèle cependant certaines anomalies : déficit en méthionine dans une protéine de Bence-Jones kappa cryoprécipitante (mais c'est là une constatation vraie pour d'autres protéines de Bence-Jones non cryoprécipitantes) ; il a surtout été rapporté une diminution de certains acides aminés aliphatiques ou hydrophiles (Sérine, Proline) ou de certains acides aminés aromatiques (241). L'augmentation relative ou absolue des groupes hydrophobes n'est qu'un indice

très fragile de leur rôle au sein de la molécule entière. Nous avons déjà noté qu'une seule expérience où l'étude de la viscosité intrinsèque permettait d'assigner à la molécule cryoprécipitante une forme sphérique (inhabituelle donc) laisse entrevoir le rôle possible de forces hydrophobes intra-moléculaires et l'arrangement conformationnel particulier des groupes hydrophiles de surface.

Peut-être faudra-t-il attendre la séquence complète de plusieurs immunoglobulines cryoprécipitantes pour trouver une explication définitive à la cryoprécipitation.

Il n'existe pas actuellement de preuves qu'il s'agisse de "molécules anormales" ne trouvant pas leur équivalent dans le sérum normal : la cryoprécipitation de ces molécules est dépendante de leur concentration et celle-ci, hormis le cas d'immunoglobulines myélomateuses, peut être insuffisante dans le sérum. La découverte d'une molécule d'IgG 1 kappa (observation n° 4) cryoprécipitante possédant une fonction anticorps anti-streptolysine permet d'affirmer que, au moins certaines d'entre elles, sont des molécules anticorps normales. L'étude de cette immunoglobine monoclonale fut effectuée dans le Laboratoire du Professeur Agrégé SELIGMANN : il s'agissait d'un anticorps pur, divalent (réagissant en l'héماغglutination passive, co-précipitant à plus de 85 % avec l'antigène, la streptolysine O) il s'agissait d'un anticorps de forte affinité (de l'ordre de 10^{-7} M⁻¹) (231) (252). Dans cet exemple précis, la cryoprécipitation ne fait certainement pas appel à un mécanisme immunologique.

La connaissance des fragments pepsiniques ou papainiques nécessaires pour observer la cryoprécipitation apparaissait plus féconde. En fait, les résultats sont contradictoires et soulignent qu'il n'existe certainement pas un mécanisme unique :

- les protéines de Bence-Jones peuvent être cryoprécipitantes, aussi les chaînes légères seules sont susceptibles de cryoprécipiter.
- le fragment Fc est nécessaire à la cryoprécipitation dans les travaux de GREY. En particulier, le fragment F(ab)'₂ portant l'activité anticorps ne précipite pas à froid en présence de son antigène (Fc, d'IgG ou molécule entière). Seule la molécule entière est donc capable de cryoprécipiter.
- Rappelons enfin que le fragment Fd semble nécessaire à l'agrégation des molécules d'IgG 3 ou de la molécule d'IgG 1 cryoprécipitante étudiée par SARGENT.

Evouons en conclusion avec SAHA l'exemple de l'hémoglobine S anormale où le changement d'un acide aminé hydrophobe (Valine) à la place d'un groupe hydrophile (acide glutamique) entraîne dans certaines conditions un véritable "sol" de l'hémoglobine.

d - Autres constituants du cryoprécipité

COLTMANN et Coll. ont décrit une cryoglobuline I.g.G 1 kappa responsable d'une urticaire au froid. Il s'agissait d'un anticorps cytophile capable d'entraîner une dégranulation des mastocytes in vitro. 14 observations similaires sont retrouvées dans la littérature où la présence d'un pic sérique, souvent non identifié, est vraisemblable (265, 266). Le rôle du froid est parfaitement inconnu.

Cette I.g.G kappa possède les mêmes propriétés chimiques et biologiques que la C'1 estérase (hydrolyse C 4 et un substrat l'ALTEE permettant un dosage précis), il n'a pas été possible de séparer I.g.G et C'1 estérase mais la constante de sédimentation de ce "complexe" (?) voisine de 7S laisse penser que seulement l'un des constituants du complément est associé à l'I.g.G kappa, (79, 80, 77).

2°) Cryoglobulinémie I.g.M

Si nous étudions à part les cryoglobulines comportant la seule classe d'immunoglobuline I.g.M c'est parce que leur structure conditionne quelques propriétés physico-chimiques particulières, sinon les mêmes problèmes fondamentaux sont posés.

a - Identification

Elle n'offre aucune difficulté particulière, la cryoglobuline est le plus souvent importante (de 5 à 20 gr par litre), l'électrophorèse en gélose montre un pic étroit, mieux individualisé après action d'un réducteur. L'immuno-électrophorèse comporte comme il est habituel dans les macroglobulinémies un précipité au niveau du godet, la dépolymérisation par le Chlorhydrate de Cystéine achève de caractériser les propriétés immuno-électrophorétiques des I.g.M. Dans notre expérience, il s'agissait 8 fois d'une macroglobuline I.g.M kappa, deux fois d'une I.g.M lambda.

b - Modification de la cryoprécipitation

- pH force ionique : un pH optimum existe comme pour toute cryoglobuline, il n'existe pas de cryoprécipité pour les pH extrêmes.

Il en est de même pour la force ionique, certaines de ces cryoglobulines sont également euglobuliniques et leur redissolution en tampon de force ionique normale est parfois particulièrement difficile.

- L'urée inhibe la cryoprécipitation de manière habituelle (il existe une observation de la littérature où l'urée 4.M reste sans effet).

- Les réducteurs ont ici une action liée à la structure de l'I.g.M qui est dépolymérisée en ses cinq subunités (227, 235). Celles-ci perdent la propriété de cryoprécipiter, indiquant que la structure pentamérique est nécessaire. Les fragments Fc, F(ab)'₂ ainsi que les fragments Fab sont également incapables de cryoprécipiter alors que l'on sait que les fragments Fab ou F(ab)'₂ d'une I.g.M anticorps gardent vis à vis de leur antigène une constante d'association identique à celle de la molécule intacte (mais la subunité d'un anticorps précipitant, selon les conditions de réduction peut perdre son pouvoir de précipitation) (78).

DEUTSCH a montré qu'un fragment 5S d'I.g.M retrouvé dans les urines et proche des subunités (?) était susceptible d'inhiber la cryoprécipitation (88, 89), nous n'avons pas retrouvé cette propriété pour les subunités 7S obtenus par réduction et alkylation de la molécule 19S dans deux observations.

Trois points sont encore à préciser :

- les subunités réduites non alkylées sont susceptibles de se réagréger et de redonner une molécule 19S cryoprécipitante.
- dans deux de nos observations, il existait des subunités 7S dans le sérum, celles-ci sont retrouvées dans le cryoprécipité (une dégradation de l'I.g.M semble donc peu vraisemblable. Etude par immuno-diffusion en gel de polyacrylamide agarose et par ultra-centrifugation en gradient de densité). Ici encore, la subunité isolée ne cryoprécipite pas et il n'existe pas d'inhibition par les subunités de la cryoprécipitation de la fraction 19S.
- l'observation d'immunoglobulines à la fois cryo et pyroprécipitantes vient encore souligner l'originalité du comportement thermique de ces molécules (observation n° 13) (218). Dans ce dernier cas, la pyroprécipitation n'était inhibée ni par l'urée, ni par l'addition de Mercapto Ethanol montrant que le mécanisme de précipitation à froid et à chaud devait être différent.

B - CRYOGLOBULINEMIES MIXTES

Les cryoglobulinémies mixtes correspondent à des complexes immuns et comprennent donc par définition au moins deux variétés différentes de protéines, en règle deux classes différentes d'immunoglobulines et par extension pour les cryoglobulinémies IgG-IgG deux sous-classes différentes.

Par leur fréquence, les cryoglobulinémies IgM-IgG dominent très largement ce groupe au point que le terme de cryoglobulinémie mixte leur paraît parfois réservé.

Plus rarement, il s'agit :

- de cryoglobulinémies IgA-IgG ou de cryoglobulinémies IgM-IgG-IgA où l'une de ces immunoglobulines est anticorps.
- d'autres complexes immuns qui ne sont pas des complexes immunoglobuline anti-immunoglobulines mais correspondent à un complexe comprenant entre une immunoglobuline un antigène prouvé ou présumé qui pourrait être protéique ou non (DNA, polysaccharides, lipoprotéine par exemple).

1°) Cryoglobulinémies I.g.M - I.g.G

a - Données générales, définition

Elles sont définies par la présence en immuno-électrophorèse des seules immunoglobulines I.g.M et I.g.G dans le cryoprécipité purifié et testé à la concentration de 10 mg/ml. Parfois le taux de la cryoglobuline est élevé, supérieur à 4 mg par ml, et l'anticorps est toujours monoclonal, plus souvent, il s'agit de cryoglobulinémies minimales (de 0,1 à 1 mg par ml) où l'anticorps est souvent polyclonal. C'est dans ce dernier groupe en particulier que les précautions indispensables à la recherche correcte d'un cryoprécipité doivent être rigoureusement suivies : prélèvement à 37°, recherche d'un cryoprécipité après 8 jours à + 4° car il est des cryoprécipités d'apparition retardée.

Rien n'est remarquable dans la température maximale de précipitation (extrêmes de + 11° à + 37°). Il faut par contre souligner la fréquente difficulté d'obtenir pour des concentrations supérieures à 5 mg par ml une parfaite redissolution du cryoprécipité à 37° après purification.

L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse permettent comme nous l'avons dit d'identifier les constituants du cryoprécipité :

- . I.g.M monoclonale de migration électrophorétique étroite, accompagnée d'une bande gamma hétérogène en électrophorèse. L'immuno-électrophorèse et/ou l'étude de la fraction lourde d'un gradient de densité permettent d'affirmer le caractère monoclonal de l'I.g.M (15 fois l'I.g.M monoclonale était de type kappa, 1 fois lambda). Lorsque le cryoprécipité est ≥ 1 mg/ml, l'I.g.M est monoclonale dans plus de 90 % des cas.

- Ce pourcentage de cryoglobulinémie mixte à anticorps monoclonal (près de 50 %) est différent du pourcentage observé par MELT-

ZER et Coll. (20 %) (196). (Le taux des cryoglobulines étudiées, le recrutement différent des sérums peuvent-ils expliquer cette discordance ?).

- Les chaînes légères de l'anticorps monoclonal des cryoglobulinémies mixtes est quasi constamment kappa. Il est possible que comme dans la maladie des agglutinines froides, cette grande prédominance de chaînes légères kappa corresponde à une spécificité particulière de ces anticorps monoclonaux.

- . I.g.M polyclonale comprenant les deux types de chaînes légères kappa et lambda (rappelons que les précautions nécessaires à l'interprétation des résultats du gradient de densité ont été déjà envisagées au chapitre précédent). 13 observations sur 29 cryoglobulinémies étudiées.
- . Dans 19 cas, il n'a pas été possible, comme nous l'avons déjà vu (cryoprécipités minimes en particulier) de préciser les caractères immuno-chimiques de l'anticorps I.g.M.
- . Les I.g.G apparaissent chaque fois électrophorétiquement hétérogènes et polyclonales, présentant les deux types de chaînes légères kappa et lambda.

L'ultra-centrifugation analytique de la cryoglobuline purifiée, à la concentration de 10 mg par ml et à 20°, confirme l'existence de constituants 7S et 19S, elle permet une appréciation quantitative :

- I.g.M de 40 à 70 %
- I.g.G de 30 à 60 %

Ce pourcentage rejoint ceux précédemment étudiés dans la littérature (en particulier BALAZS) (16).

b - Etude physico-chimique

Les arguments en faveur d'un complexe immunitaire IgM - IgG sont formels dans les cryoglobulinémies mixtes et les études physico-chimiques sont compatibles avec une liaison de faible affinité et donc avec les conditions de dissociation d'un complexe antigène-anticorps.

- la cryoprécipitation disparaît en milieu acide ou alcalin et il existe un pH optimum pour une cryoprécipitation maximale. Les modifications de la force ionique du solvant donnent des résultats analogues.
- l'urée (1 à 4 M) et les autres agents dissociants inhibent la cryoprécipitation.
- l'action des réducteurs, diminution ou disparition de la cryoprécipitation selon les conditions de concentration, s'explique par la dépolymérisation.

mérisation de l'anticorps Ig M scindé en ses cinq subunités.

Ce sont les études immunologiques qui ont permis de mieux préciser le rôle du froid dans l'inter-action puis la précipitation des deux constituants du cryoprécipité.

c - Etude immunologique

Nous envisagerons d'abord les complexes I.g.M monoclonale anti I.g.G car l'étude de ces cryoglobulinémies a été très complète, riche d'enseignements sur la valence et la structure de l'I.g.M.

- I.g.M monoclonale anti-I.g.G

Il existe quatre arguments indirects en faveur de l'existence d'un complexe immun cryoprécipitant.

- . LO SPALLUTO en particulier (180) a étudié un cryoprécipité de 10 mg/ml, séparé par chromatographie sur DEAE en fractions 7S et 19S en parts à peu près égales. Chacune de ces deux fractions isolées ne peut cryoprécipiter, les deux réunies redonnent un cryoprécipité. Les I.g.G d'un sérum humain normal (fraction II de COHN) sont également capables de donner un cryoprécipité en présence de l'I.g.M isolée. Les I.g.G agrégées par la chaleur donnent également un cryoprécipité mais celui-ci n'est pas réversible. Les I.g.G du cryoprécipité isolées ne reprécipitent pas en présence d'I.g.M normale soulignant que dans ce complexe, l'Ig M est l'anticorps. Des résultats identiques ont été obtenus dans nos observations.
- . L'existence de complexes de constante de sédimentation élevée, supérieure à 19S observée en ultra-centrifugation analytique dans le sérum (en particulier les observations de LO SPALLUTO (180) où le complexe disparaissait après cryoprécipitation ; de KLEIN (153) où à 20° sont observés des complexes 22S disparaissant à 37° ; de PEETOOM (210) où des complexes 22S disparaissent en pH acide, enfin de SARGENT (243) qui note des complexes 15S et 23S). Ils sont moins fréquemment mis en évidence dans le cryoprécipité, cependant JOHNSON et WALDMAN (147) montrent l'existence de complexes à 30°, ceux-ci disparaissent à 37° et simultanément la viscosité du sérum diminue de manière nette. KLEIN également montre que l'adjonction d'I.g.G entraîne une diminution de la fraction 22S du cryoprécipité au profit de la fraction 7S ce qui évoque une redissolution de complexes immuns en excès d'antigène.

Nous n'avons pas retrouvé de tels complexes dans le cryoprécipité mais il faudrait faire varier les conditions de concentration, de pH, de température, les rapports respectifs entre chacun des deux

constituants pour être certain de l'absence de complexes immuns en ultra-centrifugation. Mac CLUSKEY démontre suivant les rapports antigène / anticorps, la présence ou l'absence de complexes immuns. De plus à l'aide d'une méthode de détection isotopique, il démontre l'existence de complexes immuns invisibles en ultra-centrifugation et cependant susceptible d'entraîner in vivo une maladie sérique (182).

- . On trouve dans la plupart des sérums de cryoglobulinémies mixtes I.g.M-I.g.G une activité anti-I.g.G globuline, celle-ci est recherchée par différentes réactions : Latex F II, hémagglutination passive d'hématies sensibilisées par des I.g.G humaines, réaction de précipitation en gélose vis à vis d'I.g.G agrégées (161).

Lorsqu'existe une immunoglobuline I.g.M monoclonale, les titres de facteurs rhumatoïdes sont en règle élevés (égaux ou supérieurs aux 1/2 000ème ou 1/20 000ème) cette activité est portée par l'I.g.M comme le montre la séparation des différentes fractions du sérum.

Parfois cependant le test du Latex est négatif, trois explications peuvent être données :

- les conditions dans lesquelles la réaction est pratiquée ne permettent pas au complexe de se former et dans des conditions différentes (en particulier de température, à 4°, (62, 64) ou de pH par exemple), cette réaction est positive.
- Au sein du sérum, ce facteur rhumatoïde dans sa totalité est déjà complexé, il faudrait procéder à une séparation du complexe antigène anticorps avant d'effectuer le test du Latex comme KUNKEL le démontra pour les complexes I.g.G-I.g.G du purpura hyperglobulinémique.

Aussi lorsque l'activité anti-I.g.G est absente du sérum en entier il est indispensable de parfaitement séparer la fraction 19S avant de pouvoir considérer cette réaction comme négative (4).

- la possibilité que le facteur rhumatoïde soit dirigé contre une variété (par exemple sous-classe mineure) ou un déterminant antigénique précis des I.g.G globulines, éventuellement absent ou très faiblement représenté dans les I.g.G de la fraction II de COHN. Cette éventualité, certainement rare doit être envisagée lorsque les hypothèses précédentes ne permettent pas d'expliquer que le test du Latex soit négatif : HANAUER a montré que dans un sérum lupique, seules les I.g.G du malade en présence de la fraction 19S donnaient un cryoprécipité (132) et ZINNEMAN (305) que l'activité rhumatoïde d'un sérum s'exerçait électivement contre des I.g.G dépourvues d'acide sialique (I.g.G du malade, I.g.G traitées par la Neuramidase).

MACKENZIE a montré que les réactions d'hémagglutination avec des hématies sensibilisées par différentes sous-classes d'I.g.G anti Rh avaient un titre variable suivant la cryoglobuline étudiée, soulignant bien la spécificité différente de chacun des anticorps 19S des cryoglobulinémies mixtes (187). Récemment, l'étude de réaction de précipitation avec des I.g.G de sous-classe connue et agrégées par la chaleur permet de préciser la spécificité de l'I.g.M anticorps : certaines d'entre elles ont effectivement une spécificité restreinte selon l'étude actuellement menée par H.G. KUNKEL en collaboration avec le Professeur Agrégé SELIGMANN.

- . L'existence d'une clearance plasmatique élevée d'I.g.G marquées à l'iode 131 est également un argument indirect en faveur de l'existence de complexes immuns. Cette hypothèse avait déjà été soulevée par PEETOOM (219) chez un malade présentant une cryoglobulinémie mixte I.g.M-I.g.G avec hypogammaglobulinémie importante. L'augmentation du catabolisme des I.g.G marquées est étudiée par WALDMAN (146) chez un malade avec facteur rhumatoïde I.g.M cryoprécipitant (expérimentalement les complexes antigènes anticorps dont le poids moléculaire est supérieur à 19S sont rapidement éliminés de la circulation).

Les arguments directs en faveur d'un complexe immun sont les suivants :

L'on sait qu'un anticorps est défini par :

- son site actif F a b ou F (a b)' 2
- une réaction spécifique avec une structure antigénique donnée (85)
- par la constante d'équilibre de la réaction antigène anticorps
- par la courbe de précipitation antigène anticorps (45, 201).

BALAZS montrait en 1966 que l'antigène était porté par les chaînes lourdes des I.g.G (hémagglutination de globules rouges sensibilisés par des chaînes H) (15, 16, 18) et que cette réaction était spécifique puisque inhibée par les seules chaînes lourdes alors que des chaînes légères, d'autres immunoglobulines, ou d'autres protéines sériques n'inhibaient pas la réaction.

METZGER (201) puis STONE et METZGER allaient en apporter une démonstration complète par l'étude d'une macroglobulinémie cryoprécipitante anti I.g.G : (267, 268, 269)

- . Dans les conditions optima de réaction préalablement déterminées (pH 6, force ionique, 0,05) il existe une précipitation quantitative de l'I.g.M par des I.g.G pour des rapports I.g.M sur I.g.G bas. Mais contrairement à la majorité des courbes de précipitation immunologique, il n'existe pas de redissolution des complexes formés en excès d'antigène. Nous en reverrons la signification.

- . L'I.g.M réagit avec un seul déterminant antigénique situé sur le Fc d'I.g.G normale (le calcul de la constante d'équilibre de la réaction est possible) et ainsi l'I.g.M apparaît homogène tant immunologiquement (monoclonale) que "fonctionnellement" dans la réaction I.g.M I.g.G. Celle-ci est spécifique pour les I.g.G de primates.
- . Il existe une combinaison de 5 molécules d'I.g.G pour une molécule d'I.g.M et après réduction et alkylation de la molécule 19S les sub-unités s'unissent mole à mole avec le Fc d'I.g.G (analyse en ultracentrifugation analytique), elles paraissent donc univalentes alors que leur structure comporte deux sites anticorps F(ab). Par contre, en inhibition de précipitation, elles se comportent comme des molécules bivalentes. Des résultats analogues ont été retrouvés pour les fragments peptidiques F(ab)'².
- . Chacun des fragments F(ab) est porteur d'un site combinant. La constante d'affinité, calculée en équilibre de sédimentation ou par équilibre sur Séphadex est de $1,5 \text{ à } 4,5 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1}$ selon la méthode.
- . Les modifications de pH et de force ionique ne modifient pas la constante d'équilibre de cette réaction antigène-anticorps ou du moins dans les limites attendues des lois de la thermodynamique. La température a sur le phénomène même de cryoprécipitation une influence hors de proportion avec les variations possibles de la constante d'équilibre induites par une variation de température. L'équilibre thermodynamique de la réaction d'équilibre F(ab) I.g.G montre une variation d'enthalpie de 2 Cal. M^{-1} , alors qu'il existe une forte variation d'entropie ($26 \text{ Cal. par degré et par mole}$).

L'équilibre de la réaction est donc continuellement déplacé par la formation de complexes insolubles, c'est à ce niveau qu'intervient le froid, ne modifiant donc pas la réaction immunologique mais les conditions de précipitation des complexes formés.

STONE et METZGER ont pu effectivement montrer que les complexes précipités dans des conditions défavorables à la cryoprécipitation (pH 6,4 ; force ionique 0,15 M) ont un rapport I.g.G sur I.g.M plus élevé que les complexes précipités dans des conditions optimales ou ce qui revient au même qu'il faut un rapport I.g.G sur I.g.M plus élevé pour précipiter une même quantité d'anticorps I.g.M.

On doit donc admettre qu'à $+4^\circ$ on est très loin des conditions de solubilisation des complexes formés expliquant ainsi :

- l'absence de redissolution des complexes en excès d'antigène
- l'importance du facteur thermique
- la nécessité d'un rapport précis I.g.M sur I.g.G au sein du complexe, variable selon les conditions d'étude, pour obtenir une cryoprécipitation

- Complexe I.g.M polyclonales I.g.G

Leur étude est plus difficile étant donné le taux souvent faible des cryoprécipités, la difficulté parfois de leur redissolution à chaud, enfin parce que l'anticorps est polyclonal (208, 247).

CHAVIN et FRANKLIN ont surmonté ces difficultés (71) : ils montrent que la fraction 19S d'une cryoglobuline mixte comporte des chaînes légères à la fois kappa et lambda (le faible pourcentage d'I.g.G non séparable après chromatographie sur Sephadex ne pourrait à lui seul expliquer le contingent de chaînes légères lambda). L'étude de ce facteur rhumatoïde particulier polyclonal cryoprécipitant donne des résultats analogues aux précédents : les subunités, le fragment F (ab)'2 ne cryoprécipitent pas en présence d'I.g.G. Il existe un seul site actif sur le F (ab)'2.

Ce facteur rhumatoïde est actif contre des I.g.G humaines (Latex F II positif) ou de lapins (Waller-Rose positif), celles-ci possèdent un motif antigénique commun puisque l'absorption préalable du sérum par l'un des deux antigènes inhibe la réaction avec le second. Il est vraisemblable par contre que l'affinité de ce facteur rhumatoïde est différente pour les I.g.G humaines ou de lapin (pas de réaction F (ab) - I.g.G de lapin).

Ainsi l'étude des cryoglobulinémies mixtes souligne bien la grande variabilité de spécificité de l'anticorps : tous les intermédiaires semblent exister depuis un facteur rhumatoïde de spécificité large (I.g.G humaine, I.g.G de lapin, I.g.G de primates, I.g.G agrégées) et les facteurs rhumatoïdes de spécificité étroite (réagissant avec une seule sous-classe d'I.g.G par exemple) dans le cas des anticorps monoclonaux.

L'étude des cryoglobulinémies mixtes I.g.M - I.g.G a donc permis de mieux pénétrer la structure immuno-chimique de l'I.g.M et ses valences (9, 10, 199).

- Il existe dix sites actifs potentiels sur la molécule d'I.g.M et effectivement chaque fragment F (ab) isolé réagit mole à mole avec son antigène.

- Cependant, la molécule 19S ne se combine qu'avec 5 molécules antigènes et sa subunité 7S avec une seule molécule.

Il est donc hautement probable que c'est un empêchement stérique, lorsque l'un des deux sites d'une subunité est saturé, qui ne permet pas au second de se combiner à une autre molécule d'antigène (cette hypothèse est renforcée par l'étude d'un système I.g.M anti-polysaccha-

ride, molécule antigénique de petite taille, car alors les dix sites potentiels sont saturés) (211).

Les autres hypothèses proposées semblent beaucoup plus improbables :

- deux sites antigéniques identiques très proches l'un de l'autre sur la molécule d'antigène saturant donc d'emblée les deux valences d'une subunité.
- Affinité différente des deux sites anticorps d'une subunité.

d - Conclusion

Les complexes immuns I.g.M - I.g.G sont les plus fréquents et les mieux étudiés dans le groupe des cryoglobulinémies mixtes. La fréquence d'une activité anticorps anti-immunoglobuline est réellement surprenante ; selon les auteurs 10 à 20 % des macroglobulinémies ont une activité anti I.g.G (202). Une sélection par le hasard d'une molécule anticorps parmi l'ensemble des immunoglobulines normales peut donc être écartée car étant donné leur hétérogénéité il n'y aurait aucune chance de retrouver aussi souvent la même activité anticorps.

Pour les mêmes raisons, il semble impossible que l'anticorps monoclonal anti I.g.G reflète la prolifération d'un clone cellulaire pris au hasard parmi les cellules potentiellement productrices d'anticorps ("committed cells").

Il faut donc admettre que la prolifération monoclonale porterait plus volontiers sur les clones cellulaires qui synthétisent un auto-anticorps : la maladie des agglutinines froides, comme les cryoglobulinémies mixtes en sont de remarquables exemples.

2°) Cryoglobulinémies mixtes I.g.A - I.g.G

a - Cryoglobulines avec anticorps polyclonal

Elles semblent rares et nous n'en avons pas observé. WAGER le premier en décrit trois cas (292) : il s'agit de cryoprécipités minimes de 100 à 500 gammas par ml. En immuno-électrophorèse (effectuée à la concentration de 2 mg par ml), l'I.g.A et l'I.g.G apparaissent polyclonales. Il n'existe pas de pic sérique anormal.

Dans un de ces trois cas, un constituant du complément (béta 1 A) était présent dans le cryoprécipité et l'immunisation d'un lapin par ce cryoprécipité permettait de recueillir un immun sérum anti I.g.A, anti I.g.G, anti Béta 1 A.

Dans deux de ces observations, une réaction de Latex FII est positive dans le seul cryoprécipité, il est donc possible que l'I.g.A soit l'anticorps d'un complexe immun.

b - Cryoglobulinémies I.g.A - I.g.G à anticorps monoclonal

Trois observations des cryoglobulinémies I.g.A monoclonale anti I.g.G ont été décrites (observation n° 34, WINCHESTER et KUNKEL, résultats non publiés, et référence n° 289).

Dans notre observation, il existait à 37° une gélification très importante du sérum. Une ultra-centrifugation pendant 18 heures était nécessaire pour séparer la cryoglobuline du sérum. L'anticorps I.g.A était monoclonal kappa, les I.g.G apparaissant polyclonales.

3°) Cryoglobulinémies I.g.M - I.g.G - I.g.A

Dans quatre de nos sérums, l'immuno-électrophorèse de la cryoglobuline purifiée à 10 mg par ml montrait l'existence des trois classes d'immunoglobulines G, A, M.

Il s'agissait chaque fois de cryoprécipités minimes (entre 0,1 et 3 mg par ml) dont l'analyse précise est très difficile.

Deux problèmes différents sont posés :

- celui de la sensibilité des techniques employées pour identifier les constituants d'une cryoglobuline : nous avons toujours testé les cryoglobulines à la concentration de 10 mg par ml avec des antisérums forts, susceptibles de détecter un faible pourcentage de l'une de ces trois classes d'immunoglobuline. En s'adressant à des méthodes plus sensibles (immuno-diffusion selon OUCHTERLONY) il n'a pas été exceptionnel de détecter des traces d'I.g.A dans les cryoprécipités, jamais cependant d'autres constituants sériques, albumine en particulier. Ainsi l'hypothèse d'une purification incorrecte est peu vraisemblable et il paraît nécessaire de toujours préciser les conditions d'identification employées pour caractériser une cryoglobulinémie mixte.
- la signification de la présence de l'I.g.A : l'étude des cryoglobulinémies mixtes I.g.M - I.g.G autorise 3 hypothèses :
 - a - l'I.g.M serait un anticorps dirigé contre un antigène commun aux I.g.G et aux I.g.A
 - b - I.g.M et I.g.A pourraient être des anticorps anti I.g.G
 - c - Les 3 classes d'immunoglobulines auraient une activité anticorps dirigée contre un même antigène non reconnu, probablement non protéique.

L'impossibilité de séparer les trois constituants ne permet pas actuellement de réponse.

4°) Cryoglobulinémies comportant d'autres complexes immuns prouvés ou présumés

La démonstration de complexes immuns I.g.M-I.g.G a conduit de nombreux auteurs à rechercher soit un antigène autre qu'une immunoglobuline soit une activité anticorps particulière dans les cryoprécipités.

Ces études n'ont, semble-t-il, pas permis la démonstration formelle que chacun des constituants était indispensable à la cryoprécipitation ou même que l'antigène et l'anticorps étaient présents dans le cryoprécipité.

a - Cryoglobulinémie I.g.G et complément

La présence d'un anticorps I.g.G, de complément, évoque fortement un complexe dont l'antigène est inconnu. Il est nécessaire cependant de toujours éliminer un complexe immunoglobuline anti-immunoglobuline qui, s'il est de grande taille, peut fixer le complément.

- Dans les sérums de lupus érythémateux,

CHRISTIAN puis STASTNY observent des cryoprécipités I.g.G-C'1 q ou I.g.M-I.g.G-C'1 q. Le C'1 q, un des constituants du complément de constante de sédimentation 11 S, porte le site d'attache sur les I.g.G. (263).

STASTNY analyse 11 cryoprécipités I.g.G C'1 q : l'I.g.M était quatre fois présente dans le cryoprécipité mais ne semblait pas nécessaire à la cryoprécipitation : après séparation des trois fractions par ultra-centrifugation préparative en gradient de densité, seules les fractions correspondant à l'I.g.G et au C'1 q permettaient de reconstituer la cryoprécipitation. Le rôle de l'I.g.M est alors mal déterminé (co-précipitation ?, congutinine ?).

Surtout STASTNY et ZIFF montraient que la diminution du C'3 observée dans le sérum (par activation vraisemblable des constituants du complément à partir du complexe I.g.G C'1 q) existait aussi bien à 37° qu'à 4° (263) : il existe donc des complexes circulants in vivo (ils rejoignent ainsi les observations de TEN BENSEN, 274) et la petite fraction de B₁C parfois constatée dans le cryoprécipité ne peut expliquer la diminution de son taux sérique. Cependant ils ne peuvent mettre en évidence d'antigène, en particulier de DNA, dans la cryoglobuline.

- Au cours des néphropathies chroniques, il est fréquent (30 % des cas) de découvrir une cryoglobulinémie I.g.G bêta 1 C, souvent présente lors de la phase active de la maladie. Il serait séduisant d'imaginer que les cryoprécipités comprennent l'anticorps, le complément et un éventuel antigène dont malheureusement on ne connaît pas la nature (127, 183).

Cependant, Mac INTOSH après séparation en milieu acide d'une cryoglobuline I.g.G bêta 1 C (Sephadex G 200) semble trouver une molécule de haut point moléculaire, différente des protéines sériques et bien entendu des immunoglobulines, qui pourrait correspondre à l'antigène contre lequel est dirigée l'I.g.G du cryoprécipité. Cependant, ces expériences n'ont pas été confirmées, et il n'a pas été possible d'étudier cet éventuel antigène (183).

Mac INTOSH essaie cependant d'en apporter une preuve expérimentale : il immunise des lapins avec de l'albumine humaine : chez ceux d'entre eux qui présentent une néphropathie, existent avec une grande fréquence des cryoprécipités. Après purification et séparation de ces différents constituants, il peut démontrer la présence d'I.g.G de lapins, de complément, et de l'antigène utilisé : l'albumine humaine (184).

b - Cryoglobulinémie mixte où l'antigène présumé est connu

- β lipoprotéine

Deux observations sont détaillées dans la littérature :

- ALLEN : La β lipoprotéine apparaît indispensable à la cryoprécipitation, le rapport optimal lipoprotéine sur I.g.M est voisin de 2 (3).

- LEWIS observa une cryoglobuline I.g.M bêta lipoprotéine (176) où l'I.g.M représentait plus de 95 % du cryoprécipité. La cryoprécipitation disparaît après délipidation du sérum, réapparaît après addition de sérum humain normal ou de lipoprotéine. Il s'agit d'une liaison faible, détruite lors de l'ultra-centrifugation ou lors d'une électrophorèse en gel d'amidon où l'I.g.M ne migre pas mais où la lipoprotéine pénètre.

La certitude d'une réaction antigène anticorps n'a jamais pu être démontrée. Le faible pourcentage de lipoprotéine, cependant indispensable à la cryoprécipitation, observée par LEWIS peut évoquer une simple interaction physico-chimique.

Dans deux de nos observations (observations n° 22, n° 12) il existait associée à l'I.g.m une ligne correspondant à une alpha ou bêta lipoprotéine. Dans aucun de ces deux cas, les constituants ne purent être séparés, la lipoprotéine était à l'état de trace.

- Cryoglobulinémie et DNA

Les résultats de la recherche de DNA dans un cryoprécipité au cours de lupus érythémateux sont contradictoires :

- il n'existe pas pour HANAUER et CHRISTIAN (132) de DNA dans les cryoglobulines isolées ; LEE en retrouve dans une observation sur neuf (169), ZIFF ne peut jamais détecter de DNA au sein de cryoprécipités (263).
- BLUESTONE (44, 23) à l'inverse retrouve du DNA dans les cryoprécipités des cryoglobulinémies mixtes I.g.M-I.g.G en dehors même du lupus (la présence de DNA est recherchée à l'aide d'un sérum anti DNA, par l'action de la Diphénylamine).

c - Activité anticorps des cryoglobulines

L'interprétation d'une activité anticorps particulière au cours des cryoglobulinémies mixtes I.g.M-I.g.G, souvent rapportée, est d'interprétation très difficile puisque le cryoprécipité contient des I.g.G sériques et il est nécessaire avant d'évoquer un complexe immunitaire :

- de constater un pourcentage électif d'I.g.G possédant l'activité anticorps étudiée dans le cryoprécipité et donc un titre d'anticorps très élevé dans le cryoprécipité
- que toute l'activité anticorps (ou sa quasi-totalité) disparaisse du sérum après cryoprécipitation.

KAPLAN et TAN dans des sérums de mononucléose infectieuse trouvent dans un pourcentage élevé d'observations une activité anti-nucléaire qui disparaît après cryoprécipitation. Ce sont des cryoglobulinémies mixtes M-G, l'activité anti-nucléaire est portée à la fois par les I.g.G et les I.g.M. L'antigène cependant ne peut être mis en évidence (150).

Par contre, MAZZEI (194) et STASTNY (263) dans des sérums de maladies virales ou de lupus érythémateux montrent que après cryoprécipitation le titre des anticorps anti-nucléaires sériques n'est pas modifié et qu'il n'existe pas dans les cryoprécipités étudiés un pourcentage électif d'I.g.G avec activité anti-nucléaire.

Une seule de nos observations avec titre élevé d'anticorps anti-nucléaire (1/1000) semble entrer dans ce cadre, le titre sérique diminuait fortement après cryoprécipitation.

GISLER et PILLOT décrivent une cryoglobuline I.g.M-I.g.G possédant une activité anti-cardiolipide (forte positivité de la réaction de Kline). L'activité anticorps est détruite par le Mercapto-Ethanol ; cependant, la présence simultanée des I.g.G et de l'I.g.M du cryoprécipité semble nécessaire pour que l'activité anti-cardiolipide soit présente (?) (115).

Ce dernier exemple (de même que les complexes DNA anti-DNA déjà évoqués) montre bien que la présence d'une activité anticorps dans le cryoprécipité ne signifie pas que l'antigène est présent et qu'il s'agit de complexes antigène-anticorps.

C - CONCLUSION

L'étude immuno-chimique de 73 observations de cryoglobulinémies permet de souligner :

a - la fréquence des cryoglobulinémies mixtes : 75 % des observations correspondent à des complexes immuns I.g.M anti-I.g.G en règle. Dans la moitié des cas environ, l'anticorps (presque toujours I.g.M) apparaît monoclonal et la fréquence de cet auto-anticorps monoclonal reste mal expliquée.

Dans ce groupe des cryoglobulinémies mixtes, on peut opposer également les cryoglobulines de taux élevé où dans notre expérience l'anticorps est presque toujours monoclonal et les cryoglobulinémies de taux faible, M-G, parfois M-G-A. L'existence de complexes immuns est ici encore certaine le plus souvent, cependant la possibilité de cryoglobulinémies I.g.G β_1 C ou de cryoglobulines avec activité anticorps autre qu'anti immuno-globuline a conduit à la recherche d'éventuels antigènes dans le cryoprécipité. Celui-ci ne peut être mis en évidence dans la très grande majorité des cas : aussi la nature immuno-chimique de ces cryoglobulines reste encore incertaine. La découverte de cet antigène présumé permettrait de mieux situer la signification d'une cryoglobulinémie au cours de différentes affections et peut-être d'affirmer son rôle pathogène.

b - Les cryoglobulinémies monoclonales I.g.G, I.g.A ou I.g.M représentent 25 % des observations. Le mécanisme de la cryoprécipitation demeure inconnu mais l'on ne peut affirmer qu'il s'agisse de molécules anormales. Certaines cryoglobulines I.g.G correspondent en fait à des complexes I.g.G monoclonale anti-I.g.G : leur identification immuno-chimique peut être très délicate posant parfois de difficiles problèmes d'interprétation clinique (myélome ?) : l'anticorps I.g.G peut en effet apparaître, car il est complexé à des I.g.G normales du sérum, "faussement" polyclonal.

III

ETUDE SEMEIOLOGIQUE DES CRYOGLOBULINEMIES

Nous envisagerons ici l'étude analytique des symptômes rencontrés dans les 73 observations étudiées. Une première partie sera purement descriptive et précisera la fréquence du symptôme étudié dans chaque type de cryoglobulines.

La seconde partie tentera de regrouper les différents éléments cliniques, biologiques ou histologiques permettant l'interprétation physio-pathologique des différents symptômes et sera également une analyse critique du rôle direct de la cryoglobuline, en tenant compte du contexte clinique (en particulier des maladies associées, d'autres anomalies immunologiques, etc.).

A - CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE

Souvent ce sont des signes cliniques qui attirent l'attention du médecin. Les plus caractéristiques sont ceux dont l'apparition est nettement provoquée par une exposition au froid, il s'agira surtout de troubles vaso-moteurs des extrémités ; au maximum il s'agira de gangrène parcellaire des doigts et des orteils ou de lésions nécrotiques (prédominant aux régions découvertes). En fait, de même que toute la pathologie cutanée au froid est loin d'être provoquée par une cryoglobulinémie, le rôle du froid est incertain dans le plus grand nombre des observations. Un purpura des membres inférieurs, parfois particulier par son association à de discrets symptômes vaso-moteurs ou à une neuropathie sensitive distale conduit le plus souvent à rechercher et authentifier une cryoglobulinémie : ce fut le cas dans 50 de ces 73 observations. Dans une observation une insuffisance rénale, dans une seconde observation une baisse de l'acuité visuelle (hémorragies au fond d'oeil) ont conduit à la découverte d'une cryoglobulinémie.

Une urticaire, l'existence d'un courant granuleux conjonctival et des signes aussi divers qu'une fièvre, un prurit, des frissons, des arthralgies, cependant parfois aggravés ou déclenchés par le froid ont pu faire découvrir une cryoglobulinémie.

Il est rare dans notre expérience qu'une cryoglobuline latente cliniquement n'attire l'attention que par de curieuses anomalies

biologiques : dans une de nos observations une auto-agglutination des hématies sur lame avait conduit à la recherche et à la découverte d'une cryoglobuline I.g.M. La grande variabilité d'un jour à l'autre de la vitesse de sédimentation qui est tantôt très augmentée, tantôt presque nulle (ce qui incite à refaire l'examen à 37°, température à laquelle la vitesse est en fait très augmentée) évoque également l'existence d'une cryoglobulinémie. Parfois ce sont des variations inexpliquées du chiffre des globules rouges ou du taux des gamma-globulines sur des électrophorèses successives (la cryoglobuline a parfois précipité dans le tube laissé au réfrigérateur avant l'examen) qui ont pu donner l'alerte. Mais ces particularités biologiques ne s'observent que lorsque le taux de la cryoglobulinémie est important.

Enfin, il est fréquent que la cryoglobuline soit découverte en dehors de tout contexte clinique évocateur lors d'une étude systématique d'un sérum. Ce fut le cas pour 50 % des cryoglobulinémies appartenant aux types I et II, seulement dans 20 % des cas des types III et IV.

B - MANIFESTATIONS CLINIQUES

1°) Manifestations cutanées des cryoglobulinémies

Les symptômes cutanés sont les plus fréquents et les plus évocateurs. Ils ont précédé en moyenne de 4 ans (parfois plus de 10 ans) la recherche et la découverte d'une cryoglobulinémie. Ce sont les symptômes les plus constants, souvent isolés mais toujours présents lorsqu'existaient d'autres signes susceptibles d'être rattachés à une cryoglobulinémie. Ils constituent donc des repères chronologiques parfois très précieux.

Leur étude remonte à la description initiale de LERNER et WATSON ; de nombreux auteurs confirment ultérieurement le rôle parfois caricatural du froid entraînant nécrose et gangrène avec amputations itératives, etc ... (28, 50, 82, 84, 101, 122, 134, 141, 133, 162, 171, 207, 226, 277). Actuellement, on insiste sur l'aspect clinique et histologique des purpuras vasculaires cryoglobulinémiques, souvent insensibles aux modifications thermiques (33, 36, 95, 98, 103, 220, 228, 230, 236, 255).

Nous étudions successivement les manifestations vaso-motrices, puis le purpura et les autres signes cutanés.

a - Manifestations vaso-motrices

Le syndrome de Raynaud peut être d'intensité très variable.

Parfois il s'agit d'un syndrome de Raynaud grave, dont l'apparition récente, brutale, le déclenchement électif par le froid sont très évocateurs. Il touche les deux mains, comprend les différentes étapes vasomotrices classiques : phase asphyxique, syncopale, puis la dernière vague vaso-dilatatrice. Il est grave par la sévérité et par la répétition de ses attaques, il aboutit dans deux de nos observations à une gangrène parcellaire digitale nécessitant dans un cas une intervention chirurgicale. Dans deux observations, c'est l'aggravation du syndrome de Raynaud qui devient plus fréquent, plus douloureux, qui a conduit à une étude protétique permettant le diagnostic. Ces faits sont habituels et dans la littérature un syndrome de Raynaud a précédé de 10 années le diagnostic de myélome.

Dans une observation toute récente de cryoglobulinémie I.g.M ne figurant pas dans cette série, un tel syndrome de Raynaud, s'aggravant progressivement sur deux années, ne cédait que lorsque le malade mettait pendant une vingtaine de minutes ses mains ou ses pieds dans de l'eau chaude (supérieure à 47°).

Plus souvent, le syndrome de Raynaud est très discret, parfois limité à une simple acrocyanose, inconstamment provoquée par le froid. Parfois, il peut être réduit à une simple sensation passagère de doigt mort. Ces manifestations sont toujours limitées dans leur expression, brève phase syncopale n'atteignant souvent qu'une main et fréquemment un ou plusieurs doigts seulement (touchant les phalanges distales).

Le tableau ci-dessous regroupe la fréquence du syndrome de Raynaud selon le type immuno-chimique de la cryoglobuline. Un syndrome grave accompagnait 5 fois sur 6 une cryoglobulinémie dont le taux était supérieur à 5 mg/ml.

	Σ Raynaud grave	Σ Raynaud mineur	% global
Type I	3	1	40
Type II	0	5	50
Type III	2	10	60
Type IV	1	17	50
Total	6	33	55

On peut rapprocher du syndrome de Raynaud, d'autres signes vaso-moteurs également très évocateurs : marbrures cutanées, plages cyaniques parfois de plusieurs centimètres de diamètre, oedème rosé ou violacé des régions malaire ou nasale. Le visage, les membres sont le plus souvent atteints, ces signes apparaissent après une exposition minime au froid. Ils sont souvent longs à disparaître au réchauffement. Dans une observation, c'est une grande érythrocyanose apparaissant pour la première fois lors d'un froid vif qui a conduit au diagnostic. Ailleurs les marbrures ou les signes vaso-moteurs surviennent pour un minime décalage thermique. Le malade doit rester en permanence dans une pièce spécialement chauffée (37°). Cette acrocyanose, parfois permanente est rare :

Type I	1	10 %
Type II	1	10 %
Type III	3	15 %
Type IV	1	3 %
	6	8 %

b - Les nécroses cutanées

Elles sont très caractéristiques mais rares, présentes dans 5 observations. Elles apparaissent toujours au froid, atteignant les zones découvertes : au niveau de l'oreille (helix et antelix) ou du nez dans deux observations. On peut en rapprocher l'existence de plaies atones, de cicatrisation lente et difficile, de petites plaies ou d'ulcères de jambe. Enfin, dans une de nos observations, la pose d'une vessie de glace sur un abdomen douloureux entraîne une nécrose cutanée étendue nécessitant une greffe cutanée. Le taux de la cryoglobuline était chaque fois supérieur à 5 mg/ml.

Type I	3	30 %
Type II	0	0 %
Type III	2	10 %
Type IV	0	0 %

c - Purpura et cryoglobulinémies

Son aspect le plus fréquent est celui d'un purpura vasculaire polymorphe. Il s'agit du symptôme cutané le plus fréquemment observé : Purpura vasculaire, quasi constamment pétéchiâ, souvent associé à des macules rouges ou violacées arrondies, de quelques millimètres à plusieurs dizaines de millimètres de diamètre. Ce purpura est fréquemment ecchymotique (dans environ la moitié des observations). Plus rarement, dans le tiers des observations où existe un purpura, il existe également des papules purpuriques ou des plaques érythémateuses infiltrées, des vésicules dans deux observations, des éléments vésiculeux ou bulleux enfin. Une dermite ocre est constante lorsque le purpura vasculaire est chronique, témoignant des poussées antérieures.

Plus rarement existent des éléments cutanés non purpuriques et notamment des nodules sous cutanés : dans 7 observations était noté un trisymptôme de Gougerot typique.

Facteurs déclenchants

Le plus fréquemment retrouvé, dans 80 % des observations est l'orthostatisme ou l'effort. Parfois seul le repos permet la disparition des éléments cutanés. Le rôle du froid est très secondaire puisqu'il déclenche une poussée purpurique dans moins du quart des observations, et encore n'est-il en rien exclusif.

D'autres facteurs ont pu être à l'origine d'une poussée purpurique dans 10 observations : 3 fois une infection oto-rhino-laryngée, une fois une vaccination (vaccin streptococcique) et une fois une injection d'Extencilline. Dans deux observations, certains aliments (artichauts, légumes verts) ont peut-être eu un rôle aggravant. Enfin, on note dans au moins trois observations le rôle aggravant des corticoïdes qui augmentent l'importance et l'étendue d'une éruption purpurique.

Tous ces facteurs sont rarement retrouvés à l'origine d'une poussée purpurique, leur rôle exact est difficile à affirmer et leur élimination n'empêche pas la récurrence du purpura.

Siège

C'est avant tout un purpura des membres inférieurs, souvent localisé lors de la première poussée aux pieds ou aux chevilles (75 % des cas). Il gagne ultérieurement les jambes, parfois les cuisses, enfin l'abdomen. Dans trois observations, il est plus vite extensif gagnant dès la première poussée les lombes, le scrotum, les fesses et l'abdomen.

Les membres supérieurs sont plus rarement touchés : parfois seuls atteints chez un malade (présentant deux poussées purpuriques iso-

lées) ailleurs l'atteinte des membres supérieurs survient secondairement dans 7 observations (face dorsale des mains et de l'avant-bras).

Le thorax et le dos sont exceptionnellement atteints, dans une seule observation existait une atteinte muqueuse (voile du palais).

Evolution

Elle apparaît chronique dans 80 % des observations : la fréquence des poussées importantes est variable, 4 à 6 par an durant une dizaine de jours, elles sont parfois très fréquentes (deux à quatre poussées chaque mois). Dans trois observations alors qu'apparaissent d'autres symptômes, la fréquence des poussées purpuriques s'accroît. Par exemple, dans une observation une à deux poussées survenaient par an pendant les 7 premières années, puis alors qu'apparaissent des signes neurologiques et articulaires, on note 6 à 8 poussées purpuriques par an.

Entre chaque poussée persistent des éléments purpuriques et une dermite ocre.

Le purpura est intermittent dans 20 % des cas : les poussées sont séparées par des périodes de une à quatre années : parfois la symptomatologie clinique s'enrichit lors d'une deuxième ou troisième poussée réalisant en particulier un tri-symptôme de Gougerot. Entre les poussées ces malades ne sont en général pas asymptomatiques, mais présentent des signes vaso-moteurs, des arthralgies ou paresthésies.

Ce purpura vasculaire peut s'accompagner de signes extra-cutanés, siégeant dans le territoire de l'éruption : myalgies, paresthésies distales, arthralgies (pieds, chevilles, genoux). Un discret oedème des membres inférieurs est extrêmement fréquent, parfois enfin un prurit précède l'éclosion purpurique.

Sa fréquence est fort variable suivant le type immuno-chimique de la cryoglobuline.

Type I	2	20 %
Type II	1	10 %
Type III	12	60 %
Type IV	24	70 %

d - Purpura nécrotique

Il est distinct du précédent, car il est électivement déclenché par le froid. Il réalise le plus souvent un purpura récidivant dont les éléments papuleux, vite nécrotiques, prédominent aux membres inférieurs, touchant plus rarement les membres supérieurs (face d'extension). La cicatrisation est longue, la surinfection possible. Il est toujours accompagné d'un syndrome de Raynaud net. Il est rencontré enfin comme le montre le tableau suivant dans les cryoglobulinémies de types I et III ; le taux de la cryoglobuline est élevé ≥ 5 mg/ml.

Type I	3	30 %
Type II	0	0 %
Type III	2	10 %
Type IV	0	0 %

e - Autres signes cutanés

Eruption urticarienne :

Dans quatre observations (deux observations où la cryoglobulinémie était de type I, deux observations où elle était de type IV), une éruption urticarienne fut déclenchée par le froid. L'urticaire fut inaugurale dans deux observations.

Un livédo des membres inférieurs

est noté dans six observations (une observation où la cryoglobulinémie était de type I, cinq observations de type IV). Ce livédo est toujours favorisé par le froid.

Une observation très particulière (observation n° 19) a été déjà rapportée par LEIBOVITCH dans sa thèse (170) : une cryoglobulinémie l.g.M pure, a été découverte devant une angiodermite purpurique et pigmentée des membres, des placards infiltrés, des altérations unguéales. Au niveau du visage, les modifications étaient évidentes avec une érythrose vineuse, de l'extrémité du nez, étendue aux pommettes, aux joues jusqu'aux lobules de l'oreille. Il s'agissait de plaques rectangulaires, infiltrées et au niveau du tronc de vastes placards rosés ; les fosses lombaires étaient barrées par des bandes rouges symétriques. Au niveau de la face dorsale des mains, on notait des éléments papuleux rouges orangés s'encastrant les uns dans les autres. Les ongles étaient striés longitudinalement, de coloration rouge-orangée. A ces placards disséminés s'associaient des ulcères torpides, mal limités au fond sec et atone, multiples au niveau

OBS. N°	Type CG	Purpura							Facteur déclenchant		Evolution	Autres signes cutanés							Histologie		
		Pétéchial	Maculaire	Ecchymotique	Papules	Plaques	Dermite aore	Eléments nécrotiques	Orthostatisme	Froid		Divers	Nécroses	Nodules	Vésicules	Urticaire	Livédo	s. vaso-moteurs		Oedèmes	Prurit
Obs. 9	I	+						+		+		Intermittent Chronique	+	voir texte				+			Angéite allergique
Obs. 19	II	+										Chronique						+			Dépôts intra-vasc. de la CG
Obs. 23	III	+	+						+			Chronique						+	+		Angéite allergique
Obs. 26	III	+	+				+		+			Intermittent					+	+			Angéite allergique
Obs. 32	III	+	+				+		+		ORL	Chronique									Angéite (+infiltrat mononucléé)
Obs. 33	III	+							+			Intermittent						+			Angéite allergique
Obs. 34	III	+			+					+		Intermittent	+				+	+			Angéite allergique
Obs. 35	III		+		+			+			Pénicil line	Chronique	+		+						Angéite allergique
Obs. 38	III	+	+		+				+			Chronique	+				+				Angéite allergique
Obs. 42	IV	+	+		+				+			Chronique			+		+	+			Angéite allergique
Obs. 43	IV	+		+					+	+		Chronique		+	+		+	+			Angéite allergique
Obs. 44	IV	+		+	+				+	+		Chronique			+		+	+			Angéite allergique
Obs. 48	IV	+	+	+	+		+		+	+		Chronique						+	+	+	Angéite allergique
Obs. 49	IV	+	+	+	+		+		+	+		Chronique				+					Angéite avec infiltrat mononucléé
Obs. 54	IV	+			+				+	+		Chronique		+		+	+	+			Angéite avec infiltrat mononucléé
Obs. 56	IV	+						+	+	+		Chronique					±				Angéite allergique
Obs. 57	IV	+	+						+	±		Intermittent					+				Angéite allergique
Obs. 58	IV	+	+		+		+		+	+		Chronique					+	+			Angéite allergique
Obs. 60	IV	+	+		+		+	±	+			Chronique		+							Angéite allergique
Obs. 64	IV	+	+	+	+		+		+	+		Chronique		+			+	+	+		Angéite allergique
Obs. 71	IV	+		+			+				+	Intermittent									Angéite allergique
Obs. 73	IV	+	+	+	+	+	+		+			Chronique		+	+		+	+	+		Angéite allergique

f - Etude histologique

Les documents histologiques recueillis dans les observations de purpura vasculaire chronique : (étude de 22 biopsies cutanées) montrent dans l'immense majorité des cas un aspect dit d'angéite "allergique" caractérisé par une nécrose fibrinoïde de la paroi des petits vaisseaux associée à un infiltrat péri-vasculaire comprenant essentiellement des polynucléaires neutrophiles souvent pycnotiques (leucocytoclasie) mais parfois aussi un infiltrat de cellules rondes. C'est l'aspect habituel du trisymptôme de Gougerot qui était cliniquement franc dans sept observations.

Les autres aspects, en particulier un simple infiltrat mononucléé péri-vasculaire est moins fréquent mais il est vraisemblable que le temps, le siège d'une biopsie peut modifier l'aspect histologique.

Des dépôts intra-vasculaires sont observés dans quatre observations, parfois seulement après un examen très attentif des coupes (et/ou une nouvelle recoupe des blocs). De même, certains aspects de nécrose fibrinoïde partielle des parois vasculaires n'ont été reconnus que sur l'examen de nombreuses coupes (Docteur LEBOVITCH).

KOFFLER et MIESCHER, les premiers, ont pratiqué une étude en immunofluorescence des lésions vasculaires (204) ; il existe essentiellement un dépôt d'I.g.G et aussi de fibrinogène et de complément, c'est-à-dire une image analogue à celle rencontrée dans la maladie sérique par exemple.

L'association d'une image d'angéite "allergique" et d'un dépôt intra-vasculaire est peut-être évocatrice de la présence d'une cryoglobuline (52).

Dans l'observation n° 19, les lésions cutanées sont secondaires à un dépôt d'I.g.M kappa à la fois intra et extra vasculaire. L'étude en microscopie électronique, surtout en immunofluorescence (positivité des seuls immuns sérums anti-mu et anti-kappa) ont permis de l'affirmer (une amylose a pu être éliminée).

Lorsqu'existaient de très importants signes vaso-moteurs, l'étude histologique (étude d'autopsie) note en règle l'intégrité des parois artérielles (avec parfois épaississement de l'intima) mais surtout le dépôt au niveau des artéioles et des capillaires d'un matériel "éosinophile", d'un "coagulum". Ces dépôts éosinophiles, parfois massifs ont été retrouvés en de nombreuses observations de la littérature. Bien que ce soit un matériel autopsique, il est vraisemblable qu'il ne s'agit pas de modifications post-mortem, car les vaisseaux sont modifiés dans la seule zone atteinte.

CONCLUSION :

L'on voit donc se dessiner deux tableaux très différents : l'un très dramatique, évocateur et connu de longue date car le rôle du froid est évident, car la cryoglobulinémie est importante, en règle supérieure à 5 gr/litre. Ce sont des tableaux rares de nos jours conduisant à des amputations successives et multiples, à des gangrènes surinfectées. Les premières observations soulignaient bien le rôle du froid : travailleur dans un wagon frigorifique en dépit de mutilations successives ou voyageur malheureux en des pays froids. Parfois l'accident est malencontreusement déclenché par un médicament : les dérivés de l'Ergot de seigle ont pu dans une observation entraîner une gangrène massive après exposition au froid ; plus particulière une observation de la littérature où l'ingestion de glace ou d'aliments froids déclenche un malaise général, un oedème de la langue et des gencives avec des manifestations vaso-motrices périphériques (239). Ailleurs l'aspect clinique est essentiellement celui d'un purpura vasculaire chronique avec des signes vaso-moteurs discrets où le rôle du froid est mineur ou inexistant.

La confrontation avec le type immuno-chimique de la cryoglobuline permet à l'évidence de rattacher le premier tableau à la présence d'une cryoglobulinémie monoclonale avec ou sans activité anti-immunoglobuline et dont le taux est élevé. Le second tableau, à l'inverse, est presque exclusivement l'expression, surtout lorsqu'il est isolé, d'une cryoglobulinémie mixte du type IV, dont le taux est bien souvent minime ≤ 1 mg/ml.

Soulignons enfin la fréquence globale des manifestations cutanées ou vaso-motrices des cryoglobulinémies :

CG	Premier tableau		Deuxième tableau		% global
Type I	4	(40 %)	1	(10 %)	50 %
Type II	1	(10 %)	5	(50 %)	60 %
Type III	3	(16 %)	14	(78 %)	94 %
Type IV	1	(3 %)	27	(77 %)	80 %
> 4 g/l	8	(30 %)	3	(10 %)	55 %
< 4 g/l	1	(2 %)	44	(88 %)	90 %

2°) Manifestations rénales des cryoglobulinémies

L'atteinte rénale apparaît fréquente et grave. Elle est présente dans plus de 20 % des observations étudiées. Les publications initiales telles celles de LERNER et WATSON (173), BARR (24) et Collaborateurs, LEPOW (172) comportaient une insuffisance rénale glomérulaire. LO SPALLUTO (180) souligne l'association d'une cryoglobulinémie et d'une atteinte rénale tubulaire. Surtout MELTZER (197) insiste sur les complications glomérulaires des cryoglobulinémies mixtes responsables dans trois de ses douze observations du décès du malade. Depuis, GOLDE (118), PORUSH (224), TEN FEIZI (102), VERROUST (288) et Collaborateurs, BALDWIN (19), MAZZEI (195) reprennent les éléments anatomo-cliniques de l'insuffisance rénale des cryoglobulinémies.

Enfin, la fréquence d'une atteinte rénale au cours des cryoglobulinémies a conduit GRUPE puis Mac INTOSH (127, 183) à préciser la fréquence des cryoglobulinémies au cours des néphropathies et leur type immuno-chimique.

Nous étudierons successivement :

- le caractère clinique et biologique de l'atteinte rénale observée dans 15 des 73 observations étudiées,
- les documents anatomiques,
- les données de la littérature.

a - Description clinique

- Circonstances de découverte

Elles sont très variables puisque :

- 5 fois, la découverte d'une atteinte rénale survient lors de la surveillance d'une cryoglobulinémie connue depuis un à sept ans.
- 9 fois, il existait une insuffisance rénale lors du premier examen alors que depuis quatre ans en moyenne les signes cutanés ou vaso-moteurs évocateurs d'une cryoglobulinémie (purpura, syndrome de Raynaud) étaient présents. Dans une observation, la date précise de survenue de l'insuffisance rénale ne peut être précisée.
- Dans une observation, une protéinurie importante était connue quatre ans avant que ne soit découverte une anémie hémolytique avec cryoglobulinémie.

Nous excluons ici certaines observations, envisagées plus loin, en raison de documents anatomo-cliniques insuffisants ou d'une affection associée qui complique l'interprétation de l'insuffisance rénale (lupus érythémateux).

- L'évolution clinique

permet de séparer les néphropathies glomérulaires chroniques (onze observations), les néphropathies glomérulaires aiguës (deux observations) et les néphropathies glomérulaires anuriques (une observation) enfin une atteinte purement anatomique (une observation).

Néphropathie glomérulaire chronique

Que l'atteinte rénale soit présente d'emblée (huit observations) ou découverte lors de l'évolution d'une cryoglobulinémie (trois observations), l'atteinte de la fonction rénale se traduit par :

- neuf fois une diminution de la clearance de la créatinine entre 10 et 40 ml par minute,
- dans huit observations, une hématurie microscopique (supérieure à 50 000 hématies par minute), ayant seule dans une observation permis de déceler l'atteinte rénale (hématurie $> 300\,000$ H/mn à des examens successifs)
- une protéinurie dans onze observations :
 - . Protéinurie de Bence-Jones dans deux observations ($\leq 0,2$ mg/mn)
 - . Protéinurie discrète ($\leq 0,20$ mg/mn), diffuse en électrophorèse dans deux observations
 - . Protéinurie importante dans sept observations, supérieure à 1 mg/mn. Elle apparaît diffuse en électrophorèse, l'immuno-électrophorèse des urines confirmait la présence de chacune des fractions sériques.
- dans trois observations, un syndrome néphrotique fut noté en cours d'évolution.
- Enfin, cliniquement, une hypertension artérielle était présente dans deux observations.

Evolution

- Dans deux observations, la néphropathie est régressive : dans l'observation n° 43, une protéinurie et une hématurie microscopique témoignent de l'atteinte rénale confirmée par une biopsie rénale. Les signes urinaires disparaîtront totalement par la suite et huit années plus tard la fonction rénale est normale. Une seconde malade (obs. n° 32) présente à plusieurs reprises une hématurie microscopique supérieure à 300 000 par minute, une discrète protéinurie. Quatre ans plus tard, la fonction rénale est normale et la biopsie ne révèle aucune anomalie.

- Dans deux observations, l'insuffisance rénale s'aggrave en quelques années :

- La première observation (n° 3) est très particulière puisqu'on observe successivement une insuffisance rénale chronique avec protéinurie, hématurie microscopique, puis quelques mois après, la protéinurie s'accroît et survient un épisode oligo-anurique nécessitant une épuration extra-rénale. La diurèse reprend à la 48ème heure, la clearance de la créatinine est alors de 40 ml/minute. Deux ans plus tard, il existe une nette aggravation de l'insuffisance rénale avec apparition d'un syndrome néphrotique.
- Dans la seconde observation (n° 66), l'insuffisance rénale s'aggrave progressivement sur quatorze années. L'état clinique et biologique (cryoglobulinémie mixte I.g.M-I.g.G 300 gammas par ml) restera relativement stable durant l'évolution.

- Sept malades sont décédés :

- dans deux observations, le décès est secondaire à l'atteinte rénale.
- . Dans une observation de cryoglobulinémie I.g.M pure (obs. n° 19) alors qu'il existait une diminution de la fonction rénale et sur la biopsie rénale d'importants dépôts intra-capillaires glomérulaires, le malade fut hospitalisé au stade terminal d'une anurie, survenue au cours d'un épisode fébrile.
- . Dans la seconde observation (n° 38), l'aggravation de l'insuffisance rénale avec oligo-anurie nécessite une épuration extra-rénale. Cette aggravation pourrait connaître plusieurs causes : septicémie, transfusions, injections de gamma-globulines. La biopsie rénale après l'épisode oligurique montre cependant de très discrètes lésions tubulointerstitielles et une prolifération endothéliale au niveau des glomérules.

- Dans deux observations, les circonstances du décès ne peuvent être précisées, l'insuffisance rénale évoluait depuis un à quatre ans respectivement.

- Dans trois autres observations, le décès est indépendant de l'atteinte rénale, qui évoluait depuis 6 mois à quatre ans.

Néphropathie glomérulaire aiguë

Deux observations :

- . La première (n° 56) est celle d'une glomérulo-néphrite aiguë typique annoncée par des oedèmes très importants, une protéinurie avec ébauche d'un syndrome néphrotique et une hématurie macroscopique. Passé l'épisode aigu, il persiste une insuffisance rénale chronique grave.

Six mois après l'épisode initial, un purpura vasculaire éphémère devait faire reconnaître une cryoglobulinémie.

- Dans une seconde observation, la cryoglobulinémie était connue depuis sept ans, la fonction rénale normale. Après un épisode fébrile avec déshydratation survient une insuffisance rénale à diurèse conservée avec discrets oedèmes, protéinurie entre trois et quatre mg par minute, hématurie microscopique alors que s'installe une hypertension artérielle. L'ensemble des symptômes, les caractères de l'insuffisance rénale ultérieure, permettent d'écarter différentes hypothèses (nécrose corticale, tubulo-néphrite d'hémolyse, rein septicémique). Il persiste une insuffisance rénale chronique sévère avec protéinurie, hématurie microscopique, hypertension artérielle. Le décès devait survenir dans des conditions non précisées.

Néphropathie glomérulaire anurique

Dans une observation, une anurie est révélatrice de l'atteinte rénale. Antérieurement, le chiffre de l'urée sanguine était de 0,30 centigramme par litre, il n'existait pas de protéinurie. Une épuration extra-rénale associée à une exsanguino-transfusion et à des plasmaphères permettent la reprise de la diurèse, avec une clearance de la créatinine de 40 ml/mn. Un second épisode anurique, un mois plus tard, devait entraîner le décès. Il est vraisemblable que l'épisode de déshydratation a favorisé l'installation de l'anurie. Il s'agissait d'une cryoglobuline I.g.M - I.g.G (type III, obs. n° 26).

Néphropathie glomérulaire purement anatomique (obs. n° 34)

Alors que la fonction rénale était strictement normale, qu'il n'existait ni protéinurie, ni hématurie microscopique, une biopsie rénale mettait en évidence des dépôts d'immunoglobuline au niveau des capillaires glomérulaires.

L'existence dans cette observation et dans un cas plus récent de lésions rénales importantes alors que la fonction rénale est normale constitue un argument très fort pour pratiquer initialement une biopsie rénale et traiter ces malades de manière active lorsqu'existe une atteinte rénale.

- Autres atteintes rénales

Dans six observations, les documents anatomo-cliniques ne permettent pas de déterminer avec une rigueur suffisante le type de l'atteinte rénale, (nous conduisant peut-être à sous-estimer la fréquence réelle des néphropathies au cours des cryoglobulinémies). En effet, dans

une observation (n° 20) existe une pyélo-néphrite chronique avec sur la biopsie rénale une néphropathie interstitielle mais aussi des lésions glomérulaires minimales (dépôts sous-endothéliaux de signification discutable). Dans une seconde observation (n° 35), il existe une insuffisance rénale chronique mais des antécédents d'infection urinaire avec hydro-néphrose droite rendent cette observation peu interprétable. Dans une troisième observation (n° 47), l'insuffisance rénale survient à un stade terminal de la maladie, huit mois après la découverte d'une cryoglobuline, enfin dans une observation (n° 63), de péri-artérite noueuse, l'absence de documents histologiques ne permet pas d'apprécier la nature de l'atteinte rénale. La difficulté d'interprétation d'une néphropathie au cours du lupus érythémateux (2 obs.) est évidente et sera envisagée ultérieurement.

Dans l'observation n° 28 une insuffisance rénale tubulaire survient au cours d'un syndrome de Sjögren (où l'on connaît sa fréquence) et pose donc un problème identique (217, 273, 256).

b - Etude histologique

Elle fut réalisée dans 13 cas, l'étude en immunofluorescence a pu être pratiquée dans 10 observations.

En microscopie optique, trois types d'images sont réalisés et souvent associés :

- 1/ glomérulo-néphrite proliférative endo-capillaire diffuse dans 8 observations, parfois discrète ou même focale dans 1 observation. Dans 5 observations, ces lésions prolifératives sont extrêmement sévères.
- 2/ Aspect de dépôts sous-endothéliaux discrets (5 cas) réalisant dans 2 observations l'image en wire-loop.
- 3/ Ailleurs ce sont de véritables thrombi intra-vasculaires (6 observations) obstruant pratiquement la lumière capillaire. Parfois, ces dépôts sont peu nombreux et présents uniquement dans quelques floculus, ailleurs, ils paraissent obstruer les deux tiers ou plus des lumières capillaires.

Dans une observation, l'étude en microscopie électronique de ces volumineux dépôts a permis de confirmer qu'il s'agissait de dépôts sous-endothéliaux.

Enfin, une fois la biopsie rénale était normale en microscopie optique et en immunofluorescence. Dans une dernière observation, il existait de très nombreux pains à cacheter, l'étude en immunofluorescence était négative.

L'étude en immunofluorescence permet :

- d'affirmer dans chaque cas où ils purent être étudiés en immunofluorescence que les thrombi intra-vasculaires correspondaient à la protéine ou au complexe cryoprécipitant .
- dans les glomérulo-néphrites prolifératives, l'étude en immunofluorescence fut une fois négative, quatre fois existait une fluorescence granuleuse de la membrane basale avec le sérum anti I.g.M ou anti I.g.G et trois fois avec le sérum anti bêta 1 C .

Dans une dernière observation (n° 3), la cryoglobuline était I.g.G kappa et l'on observait à l'intérieur des cellules endothéliales des "cristaux", bien visibles en microscopie électronique (288) (de tels cristaux ont été retrouvés dans d'autres observations, en dehors de toute cryoglobulinémie).

c - Corrélation clinique et biologique

Les caractères cliniques de l'atteinte rénale ne diffèrent pas selon le type immuno-chimique de la cryoglobuline. Notons cependant que les trois malades ayant présenté un épisode anurique présentaient une cryoglobulinémie I.g.M pure (type II) ou I.g.M monoclonale - I.g.G (type III) dont le taux était de 1,5 à 5 mg par ml .

Mais la fréquence de l'atteinte rénale est fort différente selon le type immuno-chimique de la cryoglobuline, prédominant très largement dans le type III comme le montre le tableau suivant :

Type I	2	20 %
Type II	1	10 %
Type III	8	40 %
Type IV	4	12 %

Histologiquement, quel que soit le type immuno-chimique de la cryoglobuline, il existe fréquemment à la fois des lésions prolifératives endothéliales, et des dépôts sous-endothéliaux :

Type de la C G	Dépôts	Proli- fération	Dépôts + prolif.
I : 2 observations			2
II : 1 observation	1		
III : 5 observations	2	1	2
IV : 3 observations			3

Cependant l'intensité de ces lésions est différente, les dépôts les plus importants, véritables thrombi intra-capillaires obstruant totalement la lumière ont été observés dans 1 cas de cryoglobuline de type I et de type II, et dans quatre observations de cryoglobuline de type III où l'anticorps est monoclonal. Le taux de la cryoglobuline était 4 fois supérieur à 3,5 mg/ml.

Les lésions prolifératives les plus sévères ont été observées dans les deux observations de cryoglobulinémie l.g.G, dans les néphropathies des cryoglobulines de type IV (2 des 3 observations).

d - Analyse de la littérature

MELTZER avait le premier insisté sur les lésions rénales, dans trois de ses douze observations de cryoglobulinémie mixte existait une néphropathie glomérulaire proliférative, avec chaque fois des dépôts sous-endothéliaux obstruant parfois totalement la lumière capillaire. ARGANI (8), BASTIN (27) et Collaborateurs avaient les premiers montré l'importance des dépôts intra-capillaires au cours des macroglobulinémies avec cryoglobulinémie (MOREL MAROGER et Coll. devaient montrer qu'en fait ces lésions existaient au cours de maladies de Waldenström sans cryoprécipitation).

Tous les auteurs s'accordent sur les différentes lésions élémentaires observées. Au cours de ces glomérulo-néphrites prolifératives, les études en immunofluorescence sont compatibles avec une néphropathie immunologique puisque les dépôts fluorescents sont le plus souvent disposés de manière granuleuse le long de la membrane basale comme nous le reverrons.

Devant la fréquence des cryoglobulinémies avec manifestation rénale, plusieurs groupes de néphrologues ont systématiquement recherché l'existence d'une cryoglobulinémie au cours de diverses néphropathies :

- GRUPE (127) note dans 30 % des glomérulo-néphrites de l'enfant l'existence d'une cryoglobulinémie transitoire I.g.G bêta 1 C ;
- Mac INTOSH (183) précise les corrélations entre l'existence d'une cryoglobulinémie et différentes néphropathies. Il s'agit de cryoglobulines I.g.G bêta 1 C (dans une de ses neuf observations, il existait cependant de l'I.g.M), il retrouve également une corrélation satisfaisante entre les constituants de la cryoglobuline et les résultats de l'étude en immunofluorescence. Il existe pour cet auteur une corrélation positive entre l'évolutivité de la maladie rénale et la présence d'une cryoglobuline.

La nature immuno-chimique de ces cryoglobulines est incertaine : elles ne sont pas encore définies mais il semble exister un composant protéique, absent du sérum humain et qui pourrait être l'antigène d'un complexe immun cryoprécipitant (?) (303).

Conclusion

Les manifestations rénales des cryoglobulinémies sont caractérisées par :

- leur fréquence et leur gravité et on a vu qu'elle était d'autant plus fréquente que la cryoglobulinémie était mixte de type III
- la difficulté parfois de déceler l'atteinte rénale ce qui exige une surveillance très régulière de la fonction rénale chez ces malades peut-être une biopsie rénale lors de l'examen initial.

Par contre, il n'existe pas de manière évidente de corrélation entre les lésions anatomiques réalisées et le type immuno-chimique de la cryoglobuline.

3°) Cryoglobulinémie et manifestations articulaires

L'interprétation des signes articulaires est souvent excessivement difficile au cours d'une cryoglobulinémie. Ce sont pourtant des manifestations fréquentes retrouvées dans 27 des 73 observations.

MELTZER avait insisté sur l'existence des arthralgies lorsqu'il individualisa le syndrome purpura - arthralgie - asthénie des cryoglobulinémies idiopathiques. Depuis de nombreux auteurs précisent ces manifestations articulaires en particulier GOLDE, THIVOLET.(118) (278).

Deux aspects cliniques principaux peuvent être décrits :

- de simples arthralgies, manifestation la plus fréquente puisque présente dans 17 de ces 27 observations ; dans 6 observations elles sont associées à de rares épisodes poly-articulaires inflammatoires.

- enfin, dans quatre observations sont réunis les critères d'une arthrite rhumatoïde.

a - Manifestations articulaires (en dehors de l'arthrite rhumatoïde)

Dans 15 de ces 23 observations, les signes articulaires apparaissent en même temps que les signes cutanés et précèdent donc de un à quatre ans la découverte d'une cryoglobulinémie.

Dans 8 observations, le syndrome articulaire précède de plusieurs années (1 à 10 ans) d'autres symptômes liés à la cryoglobulinémie.

Dans 17 observations, les arthralgies sont isolées. Les articulations touchées sont essentiellement celles des membres inférieurs (genou, cheville ou plus rarement les métatarso-phalangiennes dans deux observations). Dans 5 observations, elles sont plus diffuses touchant les grosses articulations sauf les hanches.

Elles coïncident volontiers avec un épisode purpurique du même territoire, peuvent ailleurs apparaître en dehors de tous signes cutanés mais restent cependant le plus souvent localisées au territoire initial.

Il est exceptionnel de retrouver un facteur déclenchant précis (dans 3 observations elles étaient plus fréquentes par temps froid).

Dans 6 observations, ces arthralgies sont associées à des épisodes inflammatoires touchant les grosses articulations (genou, cheville, épaules, poignets).

Dans 3 de ces observations, ils sont rares, parfois déclenchés par une infection rhino-pharyngée.

Dans 3 autres observations, les poussées articulaires accompagnent fidèlement l'évolution des épisodes purpuriques (2 à 3 poussées chaque mois).

Dans aucune de ces observations, il n'a été possible de retenir les critères nécessaires au diagnostic d'une arthrite rhumatoïde. En particulier, l'examen était normal en dehors des poussées, sans raideur ni déformation articulaire. Il n'existait aucune anomalie squelettique radiologique. Le recul moyen de ces observations est de huit ans. Il est à noter que la positivité des tests du Latex ou même du Waaler-Rose ne peut être retenue comme un critère positif dans les cryoglobulinémies mixtes puisque sa positivité et son taux ne sont pas différents dans le groupe des cryoglobulinémies mixtes avec ou sans atteinte articulaire.

Un dernier trait clinique est (dans deux observations) la cortico-dépendance : nécessité d'un traitement corticoïde au long cours en raison des seules manifestations articulaires (le purpura dans l'une de ces observations étant plutôt aggravé).

Ici encore ce sont essentiellement des manifestations des cryoglobulinémies mixtes, elles sont responsables de l'ensemble des symptômes articulaires observés :

Type I	0	0 %
Type II	0	0 %
Type III	5	25 %
Type IV	18	55 %

b - Arthrite rhumatoïde

Dans quatre observations, les critères nécessaires au diagnostic d'arthrite rhumatoïde selon l'A.R.A. étaient réunis. Dans une observation (obs. n° 9), il s'agissait d'une arthrite rhumatoïde probable (polyarthrite touchant les articulations métatarso-phalangiennes des deux pieds), deux ou trois poussées sont observées chaque année. Deux ans après apparaît une atteinte des 2ème et 3ème articulations métacarpo-phalangiennes de la main. Il persiste entre les épisodes inflammatoires un enraidissement matinal des articulations.

Dans trois observations, il s'agit d'une arthrite rhumatoïde classique (critères cliniques, lésions articulaires radiologiques).

La nature immuno-chimique de la cryoglobuline était une fois I.g.G kappa, et trois fois mixte I.g.M - I.g.G.

Conclusion

Ici encore existe une relation nette entre le type immuno-chimique de la cryoglobuline et l'existence de manifestations articulaires puisque dans 26 observations sur 27, il s'agissait d'une cryoglobulinémie mixte. Il faut souligner que ces signes articulaires, souvent localisés aux membres inférieurs, sont parfois difficiles à distinguer d'un contexte douloureux plus diffus (myalgies, paresthésies distales, etc). Il est également très important de préciser la chronologie entre le premier symptôme articulaire et les autres symptômes liés à la cryoglobuli-

némie ou la découverte de la cryoglobuline elle-même. En effet, lorsque les signes articulaires précèdent de longue date les symptômes cutanés il y a comme nous le reverrons de fortes chances qu'il existe une affection auto-immune associée.

4°) Cryoglobulinémie et manifestations neurologiques

Une neuropathie périphérique peut compliquer, beaucoup plus rarement révéler, une cryoglobulinémie. Ce fut le cas dans 13 de nos observations, soit 17 %, ce qui est une fréquence nettement supérieure à celle généralement admise dans la littérature (9 neuropathies sur 125 observations de cryoglobulinémie où l'examen neurologique est mentionné, soit 7 % des cas) (179). Cliniquement, il peut s'agir d'une neuropathie sensitive pure ou sensitivo-motrice. Les circonstances de survenue, l'aspect et l'évolution clinique peuvent parfois leur donner une physionomie particulière. Dans 6 observations, l'atteinte neurologique était grave et représentait le symptôme dominant de l'affection.

a - Neuropathie sensitive pure

Elle a pu être affirmée dans 6 de nos observations : elle se traduit par des fourmillements ou des paresthésies distales, des douleurs plantaires (survenant parfois à la marche), des douleurs en éclair, rarement (une observation) des troubles nets de la sensibilité profonde avec sensation de marcher sur du coton.

Ces manifestations périphériques sensitives sont isolées, elles sont extrêmement pénibles et constituent à trois reprises le motif du premier examen médical.

Les douleurs n'ont pas d'horaire précis, survenant de jour ou de nuit. Mais elles sont souvent accentuées au cours de la journée, parfois par l'orthostatisme (s'accroissant en particulier au cours d'une journée de travail).

Cliniquement, dans ces six observations existe un déficit objectif au tact ou à la douleur : cette hypoesthésie est toujours modérée, distale au niveau des membres inférieurs : hypoesthésie de l'avant-pied ou topographie en chaussette coïncidant parfois avec le territoire d'une éruption purpurique. Dans une observation seulement existaient des troubles de la sensibilité profonde.

Dans aucune de ces observations, il n'existait de diminution de la force musculaire, d'atteinte des paires crâniennes, de modification des réflexes ostéo-tendineux ou de manifestations pyramidales. Le liquide céphalo-rachidien n'a pas été examiné.

Dans quatre cas fut pratiqué un électromyogramme qui confirme l'origine neurogène périphérique de l'atteinte nerveuse.

Dans trois observations, une biopsie musculaire confirma l'atteinte neurogène et dans une observation, on retrouva un aspect d'angéite nécrosante ; cette neuropathie sensitive semble présenter des fluctuations indépendantes du traitement et, rarement, dans une observation, être rythmée par les saisons (aggravée pendant l'hiver, améliorée l'été).

Avec un recul moyen de 4 années, cette neuropathie sensitive semble avoir un pronostic favorable puisque hormis une observation où l'intensité des douleurs s'accroissait, aucune aggravation n'a été notée.

Dans douze autres observations, il existe une histoire clinique subjective proche de celle de ces neuropathies sensibles, des douleurs, des fourmillements ou paresthésies accompagnent les poussées purpuriques ou même persistent entre elles. Mais dans aucune d'entre elles, il n'a été possible d'affirmer l'existence d'une atteinte neurologique : l'examen clinique objectif était normal, les examens électriques, les biopsies musculaires sont restées strictement normales. C'est souligner que parfois peut exister un doute entre l'existence d'une neuropathie sensitive ou de simples manifestations douloureuses d'origine vaso-motrice, d'autant que la neuropathie sensitive peut coïncider avec l'apparition d'un phénomène de Raynaud ou d'une acrocyanose.

b - Neuropathie sensitivo-motrice

Elle est présente également dans six observations, sa gravité est variable :

- dans une observation de cryoglobulinémie l.g.G (Obs. n° 4), l'évolution d'une polyradiculonévrite est dramatique. Durant deux années, en dépit des signes subjectifs (paresthésies des quatre membres), l'examen neurologique approfondi était à plusieurs reprises normal. Puis survient une polynévrite sensitivo-motrice des quatre membres à prédominance distale. Elle s'accompagne d'une diminution puis d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux, d'une amyotrophie considérable, de troubles importants de la sensibilité objective, de douleurs violentes enfin. Son aggravation inexorable est modifiée de manière éphémère par le traitement. On peut noter dans cette observation l'aggravation simultanée d'un syndrome de Raynaud ancien, l'association initiale à un purpura nécrotique diffus.
- Dans trois observations, l'installation d'une paralysie tronculaire survient brutalement : dans l'observation n° 68 atteinte bilatérale du sciatique poplité externe puis quelques semaines plus tard d'une atteinte tronculaire cubitale au membre supérieur gauche et radiale à

droite. Dans l'observation n° 48 existe une atteinte du sciatique poplité externe, enfin dans l'observation n° 72 une atteinte successive, coïncidant avec deux poussées purpuriques, du territoire tibial antérieur gauche puis cubital droit. Un traitement corticoïde a, semble-t-il, entraîné une nette amélioration.

L'installation brutale de ces paralysies, leur asymétrie, leur évolution lentement régressive, dans deux des trois observations, sont en faveur d'une lésion de type ischiémique. Dans deux de ces observations des signes sensitifs prodromiques sont survenus par temps froid et ont coïncidé avec une première poussée purpurique, l'apparition d'un syndrome de Raynaud ou d'une acrocyanose.

- Dans les deux dernières observations, il existe une polynévrite sensitivo-motrice (observations n° 44 et n° 57). L'atteinte motrice est très distale (inter osseux et extenseurs de la main dans une observation, releveur du pied dans les deux observations).

c - Atteinte neurologique centrale et périphérique

Dans l'observation (n° 46), il existe une riche séméiologie neurologique : non seulement une atteinte sensitive ou motrice des quatre membres (confirmée par une biopsie nerveuse et musculaire) mais aussi des pertes de connaissance, enfin une obnubilation et une détérioration intellectuelle progressive. Il existait sur l'électro-encéphalogramme des anomalies lentes et diffuses.

Dans l'observation n° 43, une amaurose transitoire fut notée à deux reprises. L'électro-encéphalogramme témoignait d'une souffrance postérieure.

BARR (25) et MARSHALL (192) soulignent dans leurs observations, la gravité de complications neurologiques centrales ("cerebral purpura") ; mais leur survenue au cours d'un myélome, l'existence dans l'une des deux observations d'une grande hypercalcémie n'empêchent pas la conviction.

Parmi ces 13 observations, onze correspondent à une cryoglobulinémie mixte I.g.M - I.g.G de type IV dont la fréquence est donc ici très grande comme le montre le tableau suivant :

Type I	1	10 %
Type II	0	0 %
Type III	1	5 %
Type IV	11	30 %

d - Données de la littérature

Les différentes observations publiées dans la littérature se présentent en général de manière identique ; en particulier les observations de cryoglobulinémies mixtes de GARCIN (112, 113), BOUDIN (49), SIGUIER (258) (où existait une hyperalbuminorachie à 4 grammes). Ces auteurs soulignent la fréquence d'une vasculite nécrosante retrouvée sur une biopsie musculaire surtout l'apparition simultanée, souvent déclenchée par le froid, de plusieurs symptômes : purpura, syndrome de Raynaud, enfin neuropathie.

BUTLER (57), dans une observation de cryoglobulinémie I.g.G souligne la responsabilité possible d'un épisode sévère de déshydratation. Enfin, GARCIN (114) dans une observation de cryoglobulinémie (constante de sédimentation à 85) souligne qu'une neuropathie périphérique sensitivo-motrice des membres inférieurs s'accompagne initialement d'une acrocyanose allant en s'aggravant chaque hiver et lors de la quatrième année apparaît un purpura des membres inférieurs alors que la neuropathie semble guérie.

Conclusion

Ainsi, si l'on essaie de regrouper les éléments les plus évocateurs en faveur d'une neuropathie cryoglobulinémique, il faudrait insister sur (comme c'est le cas dans trois de nos observations) l'apparition simultanée en quelques semaines de l'ensemble de la symptomatologie au froid et des signes neurologiques.

Cependant, les plus grandes réserves doivent être émises sur la fréquence réelle d'une neuropathie au cours des cryoglobulinémies. L'on sait en effet qu'une périartérite noueuse ou un syndrome de Sjögren (11) (avec ou sans cryoglobulinémie) qu'une immunoglobuline monoclonale M ou G non cryoprécipitante peuvent s'accompagner d'une séméiologie identique.

5°) Manifestations diverses

a - Cryoglobulinémie et artériopathie

Les plus anciennes observations rapportées dans la littérature soulignent la possibilité de l'obstruction de gros troncs artériels conduisant à des amputations multiples (doigts, mains, jambes, etc...). L'étude histologique des artères montre souvent une thrombose organisée, parfois associée à une endartérite fibro-élastique importante, rarement l'aspect le plus évocateur d'une cryoglobuline (dépôt intra-vasculaire de matériel protéique sans modification des parois) (233).

Dans huit de nos observations existe une insuffisance circulatoire nette :

- artérite des membres inférieurs dans 5 observations dont l'une compliquée de gangrène distale,
- nécrose myocardique dans deux observations (105, 144),
- ischémie des trois doigts médians de la main gauche dans l'observation n° 12,
- thrombose mésentérique avec infarctus intestinal (observation n° 6).

Dans cette dernière observation seulement le rôle direct de la cryoglobuline peut être affirmé : en effet existait histologiquement une turgescence des cellules endothéliales avec des images de dépôts protéiques. Surtout n'existait aucun signe d'artériopathie ostiale d'origine athéromateuse.

Dans les autres observations, il existe avec certitude une artériopathie oblitérante banale pour l'âge et le sexe des malades (dans l'observation n° 29, une castration peut expliquer chez cette malade encore jeune l'importance de l'atteinte artérielle). Aucun argument clinique ni à fortiori anatomique ne permet (en dehors peut-être de l'observation n° 12) d'assigner à la cryoglobuline un rôle aggravant ou déclenchant. Chaque type immuno-chimique de cryoglobuline est représenté dans ces huit observations.

b - Hémostase et cryoglobulinémie

Là encore de très nombreuses observations soulignent l'importance de phénomènes hémorragiques qui sont l'un des signes révélateurs classiques d'une cryoglobulinémie. Cependant dans ces observations, il s'agit toujours de protéine myélomateuse ou de macroglobulinémie rendant très difficile l'interprétation du rôle de la cryoglobuline (35, 221).

- Etude de l'hémostase primaire

Elle est anormale dans deux observations (cryoglobulinémie I.g.M pure type II). Dans les deux cas, il existe un allongement du temps d'Ivy supérieur à 30 minutes et dans l'un d'entre eux une anomalie nette du test de Salzmann. Dans cette dernière observation, le symptôme initial fut d'ailleurs une baisse de l'acuité visuelle (hémorragie rétinienne).

- Complexe prothrombique

Dans cinq observations existait un syndrome hémorragique discret avec diminution des trois facteurs du complexe prothrombique

synthétisés par le foie et chaque fois une insuffisance hépatique (cirrhose, envahissement sarcomateux) l'explique aisément.

Par contre, dans trois observation de cryoglobulinémie monoclonale I.g.G ou I.g.M, la diminution du facteur VII ou "VII+X" est sélective et les hémorragies sévères. Ce déficit lorsqu'il existe une protéine myélomateuse ou une macroglobulinémie est bien connu. Aussi le déficit en facteur V constaté dans l'observation n° 17 est-il plus original. Il s'agissait d'un déficit profond (taux du facteur V de 5 à 20 %) qui sera corrigé après une série de quinze plasmaphérèses alors que les hémorragies cessent. Il a été possible en séparant le cryoprécipité de démontrer l'inter-action non immunologique de l'I.g.M lambda cryoprécipitante et du facteur V (à 37°, le taux du facteur V est normal).

c - Autres anomalies biologiques

Nous ne reviendrons pas sur les modifications possibles de la vitesse de sédimentation selon la température à laquelle elle est effectuée, ni sur la difficulté possible des examens hématologiques (numération, formule sanguine, myélogramme) sinon pour souligner que c'est toujours le fait des cryoglobulinémies de type I ou II parfois III.

Dans une de nos observations en particulier (obs. n° 34), il avait été initialement impossible de pratiquer sur le sang des examens chimiques simples (urée, calcémie, etc ...).

Nous n'avons pas observé de syndrome d'hyperviscosité clinique (212) et les différentes mesures de viscosité effectuées à 37° (en particulier dans les types I, II ou III) n'ont jamais révélé d'hyperviscosité inhabituelle pour une protéine myélomateuse ou une macroglobulinémie du même taux. On sait en fait que c'est l'augmentation souvent brutale de la viscosité alors que la température baisse, qui est caractéristique des sérums contenant une cryoglobuline. Là encore, il s'agit de cryoglobulinémies monoclonales ou mixtes de taux élevé (262).

C - PHYSIOPATHOLOGIE DES SYMPTOMES SECONDAIRES AUX CRYOGLOBULINEMIES

Nous envisageons ici d'une part les différentes hypothèses permettant d'expliquer l'aspect des lésions cliniques et/ou histologiques des cryoglobulinémies et d'autre part les lésions viscérales dont la cryoglobuline peut sembler directement responsable. Celles-ci doivent être envisagées d'un oeil critique car :

- une affection associée peut présenter des symptômes identiques qu'il existe ou non une cryoglobulinémie,

- une symptomatologie analogue peut être observée au cours de maladies comportant une immunoglobuline monoclonale non cryoprécipitante.

1°) Hypothèses physiopathologiques

Deux hypothèses principales doivent être discutées :

- l'une repose sur le phénomène physique de la cryoprécipitation
- l'autre sur le fait que nombre de ces cryoglobulines sont des complexes antigène anticorps circulant comme le prouve leur étude immuno-chimique.

a - Précipitation intra-vasculaire au froid

Cette hypothèse s'appuie sur des arguments cliniques et histologiques :

- arguments cliniques :

C'est avant tout l'existence de phénomènes vaso-moteurs ou cutanés électivement déclenchés par le froid. Aussi ce mécanisme s'applique-t-il avant tout aux cryoglobulines de type I ou II où comme nous l'avons vu la symptomatologie est bruyante, le rôle du froid souvent évident : syndrome de Raynaud sévère ne cédant qu'au réchauffement, syndrome de Raynaud assez grave pour se compliquer de nécrose distale ou assez dramatique pour nécessiter des amputations successives témoignant alors d'une occlusion artérielle.

Cette extraordinaire sensibilité au froid entraînant nécroses cutanées, marbrures, etc ... a suggéré depuis très longtemps le rôle d'une précipitation intra-vasculaire. Celle-ci est distale, au niveau des petits vaisseaux ou au niveau des bifurcations artérielles ; il peut s'agir d'un ralentissement circulatoire local (hyperviscosité, séparation du plasma et des éléments figurés du sang modifiant son écoulement) car dans la majorité des cas il s'agit d'un phénomène réversible exigeant souvent la participation de phénomènes vaso-moteurs. Le rôle transitoire d'une sympathectomie soulageant un syndrome de Raynaud sévère, le rôle aggravant parfois de drogues telle que l'Ergotamine confirment l'importance de la vaso-motricité.

C'est également parfois un phénomène irréversible avec ischiémie et nécrose distale. Souvent les lésions artérielles associent un précipité intra-vasculaire, des lésions intinales, une thrombose organisée au niveau de l'occlusion artérielle.

Expérimentalement, le rôle du froid est encore confirmé directement par la pose d'un bloc de glace sur un membre entraînant l'apparition de marbrure ou d'une cyanose locale ; de même un courant

granuleux conjonctival ou rétinien avec fragmentation de la colonne des hématies et ralentissement du flux sanguin peut être provoqué par l'application d'un bloc de glace sur le globe oculaire. Ce test est extrêmement dangereux et doit être très certainement proscrit. Rappelons que dans une de nos observations, la pose d'une vessie de glace sur l'abdomen douloureux d'une malade a entraîné une nécrose cutanée étendue.

Il existe enfin une analogie entre certains symptômes des cryoglobulinémies et ceux observés dans la maladie des agglutinines froides (en dehors de toute cryoglobulinémie) où le rôle du ralentissement circulatoire, de l'hémolyse locale est bien démontré.

- Arguments histologiques :

Nous avons déjà souligné qu'une précipitation protéique intra-vasculaire était parfois évidente dans les membres des malades amputés en amont de la zone ischémique.

Enfin, dans une observation très particulière, le dépôt intra et extra-vasculaire des cryoglobulines I.g.M kappa a pu être démontré par un examen en microscopie électronique et en immunofluorescence (observation n° 19).

- Mais il est également des arguments cliniques qui ne permettent pas de se satisfaire d'une théorie aussi simple : en effet, les lésions viscérales rénales, cérébrales, pancréatiques ou pulmonaires, traduction d'un dépôt dans des artères de gros calibre certainement protégées des modifications thermiques ne peuvent être expliquées par une simple précipitation au froid (121).

On peut en rapprocher les observations où le rôle du froid est inconstant ou même absent.

De même, certains documents histologiques comportent des lésions des parois artérielles extrêmement importantes (thrombose organisée et/ou endartérite proliférative) qui ne permettent pas de savoir si la précipitation protéique est primitive ou secondaire aux lésions artérielles.

Aussi faut-il s'efforcer de rechercher des facteurs autres que le froid qui pourraient favoriser la cryoprécipitation.

On a successivement mis l'accent sur l'importance de la concentration sérique de la cryoglobuline, puis de la température maximale de précipitation de la cryoglobuline. En fait, ce sont à l'évidence deux caractéristiques physico-chimiques liées entre elles et définies pour chaque cryoglobuline. Par exemple, dans l'observation n° 2, les signes cliniques étaient francs lorsqu'existait une cryoglobulinémie

de 15 grammes par litre dont la température de précipitation était de 35°. Après chimiothérapie, le taux de la cryoglobuline n'est plus que de 0,5 gramme par litre, tous les signes cliniques ont disparu, la température maximale de précipitation n'est plus que de 20°.

L'on conçoit que pour une température de précipitation identique, la cryoglobuline soit d'autant plus soluble que le précipité à + 4° est plus important : seules de fortes variations de la concentration ou de la température pourraient alors modifier la cryoprécipitation. Il n'existe aucun critère permettant de prévoir les possibilités d'accidents cliniques. Intuitivement, ils seront d'autant plus fréquents que la cryoglobuline est moins "soluble", c'est-à-dire que le cryoprécipité à + 4° est faible. Il est cependant évident que si la température initiale de précipitation sérique est élevée, susceptible d'être réalisée par temps froid, il faut redouter la survenue d'accidents cliniques.

Au cours des cryoglobulinémies mixtes dont le taux est très minime à 4°, la température de précipitation est très variable et sans parallélisme apparent avec les symptômes cliniques, mais de faibles variations de concentration, physiologique sans doute au niveau de l'organisme, peuvent expliquer les symptômes cliniques.

La fréquence des complications viscérales, rénales, certainement inexpliquées par le froid, peut faire ici encore rechercher l'élément local particulier qui pourrait favoriser la cryoprécipitation :

. Rôle de l'ultra-filtration rénale avec ses deux conséquences : élévation de l'hématocrite, donc de la viscosité au sortir du capillaire glomérulaire, surtout élévation de la concentration des protéines (non filtrées) ce qui revient à élever le seuil thermique de la cryoprécipitation.

Ce sont certes des changements infimes dont on ne peut affirmer le rôle mais de très faibles variations de concentration sont susceptibles de provoquer une cryoprécipitation.

. De même KOLER montrait que la dialyse d'un sérum contre de l'eau physiologique tamponnée pouvait faire passer la température de précipitation d'une cryoglobuline de 21 à 37°. Cette modification semblait due à la disparition d'acides aminés basiques et donc possiblement à un renforcement des lésions hydrogènes. Inversement, la perfusion in vivo d'acides aminés basiques permettait de corriger les anomalies de l'hémostase que présentait ce malade (157, 158).

Si le rein et la peau sont les lieux électifs de la cryoprécipitation, il n'en reste pas moins que d'autres lésions viscérales, ne serait-ce que des dépôts intra-artériels diffus, ont été décrites (57, 58) souvent associées à une atteinte artérielle inflammatoire ou dégénérative.

Conclusion

Ainsi l'hypothèse d'une précipitation intra-vasculaire provoquée par le froid ou favorisée par des modifications circulatoires locales est certaine, mais elle semble essentiellement s'appliquer aux cryoglobulinémies monoclonales pures qui sont les plus fréquemment à l'origine des symptômes électivement déclenchés par le froid.

On peut d'ailleurs noter que la pathologie provoquée par le froid reste très mystérieuse. Par exemple, une cryoglobulinémie n'est retrouvée que dans 20 % des observations d'urticaire au froid et dans ce dernier exemple, il existe un facteur sérique (non cryoprécipitant) qui permet le transfert de la sensibilité au froid, vraisemblablement l'I.g.E. (140).

b - Rôle pathogène des complexes immuns

Les complexes antigène-anticorps des cryoglobulinémies mixtes invitent à discuter l'action pathogène de complexe immun. Les lésions rénales des cryoglobulinémies décrites par MELTZER en furent la première illustration.

- Données expérimentales

Nous rappellerons tout d'abord l'étude expérimentale des lésions artérielles et viscérales déterminées par les complexes immuns, le rôle pathogène des complexes DNA anti DNA dans la néphropathie lupique étudié en particulier par KUNKEL.

. La perfusion de complexes antigène-anticorps (155, 182) réalise une maladie sérique aiguë avec lésions vasculaires nécrosantes disséminées et lésions viscérales cutanée, rénale, cardiaque, articulaire. Les différentes expériences ont permis de préciser les conditions dans lesquelles certains complexes immuns pouvaient être pathogènes (47, 68) :

- taille des complexes (223)
- rapport antigène/anticorps
- activation des différentes fractions du complément et des facteurs de la coagulation (286)
- présence d'amines vaso-actives (Kinines), une vaso-dilatation étant nécessaire à la localisation des complexes immuns le long de la membrane basale (22, 30, 76, 155)
- présence nécessaire de polynucléaires neutrophiles et de leurs enzymes protéolytiques qui attaqueront la membrane basale.

. L'immunisation d'un animal par un antigène protéique crée schématiquement trois situations différentes (90, 91, 92, 131, 137, 222) :

- production nulle d'anticorps et absence de lésions cliniques
- production élevée d'anticorps souvent précipitants, les complexes immuns sont rapidement éliminés de la circulation et après une phase de maladie "sérique aiguë" pendant le passage en excès d'anticorps, la guérison est obtenue.
- Une réponse intermédiaire où les complexes immuns solubles sont pathogènes. Ici encore, il faut des complexes de taille précise (ils ne sont pas pathogènes en-dessous de 16S, ils sont éliminés rapidement s'ils sont supérieurs à 22S). Il est nécessaire que les anticorps fixent le complément.

Ainsi, ces conditions expérimentales permettent de préciser les éléments qui, en clinique, doivent permettre idéalement d'affirmer le rôle pathogène des complexes immuns :

. Chronologie entre l'apparition de l'anticorps et des lésions viscérales.

. Présence d'immuns complexes circulants (les méthodes radio-immunologiques ont montré que quelques gammas d'azote antigène anticorps sont suffisants) (153).

. Localisation passive des complexes immuns le long de la membrane basale des vaisseaux : elle peut être démontrée par la présence de l'antigène et de l'anticorps après élution ; lorsque l'antigène est connu, les méthodes d'immunofluorescence permettent de vérifier par un double marquage la présence de l'antigène et de l'anticorps (203, 248).

. Enfin, la consommation ou l'activation des différents constituants du complément.

Ces conditions expérimentales ont pu être vérifiées dans la maladie sérique et par KOFFLER et KUNKEL dans l'étude des néphropathies lupiques (étude en immunofluorescence, détection de l'antigène de l'anticorps au sein des lésions glomérulaires, présence alternée de l'antigène et de l'anticorps dans le sérum). C'est ainsi que le rôle des complexes DNA anti DNA a pu être démontré (156).

- Un tel modèle expérimental peut-il être appliqué aux cryoglobulinémies ?

. Certes on a la certitude de complexes immuns circulants dans les cryoglobulinémies mixtes I.g.M-I.g.G (en particulier comme nous l'avons vu, PEETOOM, KLEIN, mettent en évidence dans le sérum des complexes de constante de sédimentation 22S).

Cependant la recherche de complexes par ultra-centrifug-

gation de la cryoglobuline isolée est le plus souvent négative. Les conditions d'expérience (concentration de 10 mg par ml, tampon de faible force ionique, rapport antigène/anticorps différents *in vivo* et *in vitro*) expliquent sans doute que l'on retrouve rarement ces complexes *in vitro*.

De même l'étude d'une cryoglobulinémie à activité anti-gamma-globuline humaine et de lapin a montré la présence de complexes circulants *in vivo* chez un lapin recevant par voie intra-veineuse l'I.g.M isolée du cryoprécipité. Mais jamais on a pu détecter d'immuns complexes par ultra-centrifugation analytique du cryoprécipité (61).

. Un argument indirect est apporté par WALDMAN (146) qui montre chez un malade avec cryoglobulinémie mixte I.g.M monoclonale anti-I.g.G et profonde hypo-gamma-globulinémie que les I.g.G auto-logues marquées ont une durée de vie très diminuée ce qui évoque la formation de complexes immuns circulants vite éliminés de la circulation (147, 191). (Trois de nos malades avec un tableau clinique et immuno-chimique analogue présentaient une néphropathie glomérulaire).

. Les études en immunofluorescence des lésions rénales mais aussi cutanées sont, comme nous l'avons vu, tout à fait compatibles avec l'existence de complexes immuns révélés par la fluorescence granuleuse de la membrane basale.

. Enfin, il est vraisemblable qu'il existe des complexes immuns dont on ignore l'antigène peut-être dans certaines cryoglobulinémies mixtes où l'I.g.M pourrait être dirigée contre un complexe I.g.G antigène (à cet égard rappelons le rôle protecteur du facteur rhumatoïde qui peut favoriser l'élimination des complexes), surtout dans les cryoglobulinémies I.g.G bêta 1 C.

. La détermination du taux du complément est certainement un élément important d'autant que l'on peut en suivre le titre. Mais il s'agit d'un dosage délicat nécessitant de strictes conditions de prélèvements (d'autant qu'il s'agit d'une cryoglobuline). Nous disposons actuellement de trop peu de dosages (20), mais il ne semble pas exister de corrélations nettes entre le taux du complément, le type immuno-chimique de la cryoglobuline, les accidents liés à la présence d'une cryoglobulinémie.

2°) Difficultés d'interprétation

"Idéalement" les lésions secondaires aux dépôts intra-vasculaire de cryoglobuline devraient être observées dans les cryoglobulinémies de type I ou II, les lésions secondaires à l'action pathogène de complexes immuns dans les cryoglobulinémies III et IV.

En fait :

a - Ces lésions peuvent être associées :

- Parfois dans un même organe et au niveau du rein l'on observe fréquemment une néphropathie proliférative et des thrombis obstruant la lumière capillaire glomérulaire (et dans les observations de cryoglobulinémies mixtes, ces volumineux dépôts sous-endothéliaux auraient peut-être une signification différente de ceux observés dans les cryoglobulinémies de types I et II).
- Ailleurs, les lésions sont associées dans des organes différents : dans l'observation n° 34, il existait une angéite "allergique" (biopsie cutanée) mais également des dépôts intra-capillaires glomérulaires, sans image proliférative : les lésions d'angéite allergique au niveau de la peau sont d'autant plus surprenantes ici que la cryoglobulinémie est l.g.A monoclonale l.g.G, et donc que l'anticorps monoclonal l.g.A ne peut fixer le complément nécessaire à la genèse de la réaction inflammatoire.
- De même, chez des malades différents, le même type immuno-chimique de cryoglobuline peut être associé à des lésions toutes différentes, dans les cryoglobulinémies de type III par exemple : dans l'observation n° 38 on observe une néphropathie proliférative endothéliale pure, dans l'observation n° 26 des thrombis intra-capillaires isolés, et dans l'observation n° 28 des thrombis intra-capillaires associés à une très discrète prolifération endothéliale.

b - Si les thrombis intra-vasculaires sont effectivement fréquents dans les cryoglobulinémies de types I et II, ils sont également retrouvés dans les observations de cryoglobulinémies mixtes de type III, exceptionnellement de type IV ; le taux de la cryoglobulinémie est alors en général supérieur à 3,5 mg par ml. Les lésions rénales prolifératives sont absentes ou discutables et le mécanisme physique de précipitation est sans doute alors seul en jeu.

c - Si des lésions histologiques évocatrices de néphropathie immunologique ou "d'angéite allergique" sont retrouvées fréquemment dans les cryoglobulinémies de types III et IV, elles ne sont pas non plus exceptionnelles dans les cryoglobulinémies de types I et II : dans les observations n° 3 et 6, existait une néphropathie proliférative sévère et dans l'observation n° 9 une vasculite nécrosante sur une biopsie cutanée.

Dans la littérature, certains auteurs signalent également au cours de myélome avec cryoglobulinémie des images de néphropathie proliférative pure, ou à l'inverse au cours des cryoglobulinémies minimales des dépôts intra-capillaires très importants.

Ainsi de nombreux problèmes restent posés et il est possible d'imaginer une réaction de la paroi artérielle à un dépôt de cryoglobulines (turgescence des cellules endothéliales fréquemment soulignée dans les artéριοles ou les capillaires périphériques, prolifération des cellules endothéliales au niveau du rein ?) sans que réellement l'enchaînement des lésions créées par un complexe immun soit nécessaire.

Selon les conditions de précipitation (le froid au niveau de la peau, d'autres mécanismes comme l'ultra-filtration ou l'élévation de la concentration protéique au niveau du rein) la composition des complexes immuns pourrait être différente et donc leur pouvoir pathogène.

3°) Réserves à apporter sur la relation directe entre la cryoglobulinémie et les symptômes observés.

La responsabilité directe de la cryoglobuline dans les symptômes observés peut sembler douteuse lorsqu'il existe une maladie auto-immune associée (et donc possiblement d'autres immuns complexes).

Ailleurs, la comparaison avec les symptômes observés au cours de maladies comportant une immunoglobuline monoclonale non cryoprécipitante (myélome, maladie de Waldenström, gammopathie bénigne monoclonale) suggère que la cryoprécipitation, phénomène physico-chimique particulier à certaines immunoglobulines ou à certains complexes immuns ne serait pas directement en cause.

a - Une cryoglobulinémie est fréquemment associée à une maladie, elle-même susceptible, qu'il existe ou non une cryoglobuline d'entraîner des lésions cutanées, rénales ou neurologiques identiques ou proches de celles que nous avons décrites au cours des cryoglobulinémies (et dont le mécanisme physio-pathologique pourrait être identique) (177).

Ainsi l'interprétation de signes vaso-moteurs tel un syndrome de Raynaud au cours d'un lupus, d'une arthrite rhumatoïde, plus encore d'une sclérodermie est délicate.

La fréquence d'une atteinte rénale ou surtout neurologique au cours de péri-artérite noueuse sans cryoglobulinémie peut jeter un doute sur la responsabilité de la cryoglobuline dans la genèse de ces lésions.

Au cours du lupus érythémateux disséminé, il a bien été démontré que la néphropathie glomérulaire était secondaire à un dépôt d'antigène (DNA) anticorps (anti DNA). Pourtant ZIFF souligne que lorsqu'existe une cryoglobulinémie, le taux du complément sérique (C'3) est diminué dans 91 % des cas alors qu'en l'absence de cryoglobuline, le taux du complément est normal dans 88 % des cas. Il est en gé-

néral admis que les cryoglobulines sont retrouvées dans les maladies lupiques en phase active, alors même que les complications rénales sont fréquentes. STASTNY et ZIFF soulignent que 8 de leurs 9 malades avaient une atteinte rénale et que le taux du complément était, comme nous l'avons dit, abaissé aussi bien lorsqu'existe une atteinte rénale qu'une cryoglobulinémie. Dans deux de nos observations, la cryoglobulinémie accompagnait une néphropathie lupique ; dans la troisième observation la cryoglobuline est apparue à la dixième année de surveillance alors que la maladie lupique semblait quiescente. Cependant en l'absence de preuves directes, les corrélations constatées entre la fréquence d'une cryoglobulinémie et celle d'une néphropathie ne peuvent être retenues même comme un argument indirect en faveur du rôle pathogène de la cryoglobuline puisque c'est avec certitude qu'il existe des complexes DNA anti DNA au sein des lésions rénales. Or l'on sait qu'il est exceptionnel de retrouver du DNA dans un cryoprécipité et qu'il ne semble pas y avoir de pourcentage plus élevé d'anticorps anti-nucléaires (mais anti DNA ?) dans les I.g.G du cryoprécipité que dans les I.g.G du sérum.

Parfois cependant le pouvoir pathogène des cryoglobulines semble réel :

- au cours du syndrome de Sjögren, une néphropathie glomérulaire est rare. Dans les observations de TALAL et les nôtres, elle n'est notée que s'il existe une cryoglobulinémie (et alors de type III ou IV) (271) (273).
- au cours des macroglobulinémies, l'atteinte rénale semble plus fréquente s'il existe une cryoglobulinémie (type II ou III), en effet, elle est présente dans près de 30 à 40 % des cas publiés (288).
- au cours des maladies lymphoïdes ou d'anémies hémolytiques auto-immunes, le rôle de la cryoglobuline lorsqu'existent des signes cutanés ou rénaux semble vraisemblable, une coïncidence n'étant guère acceptable.

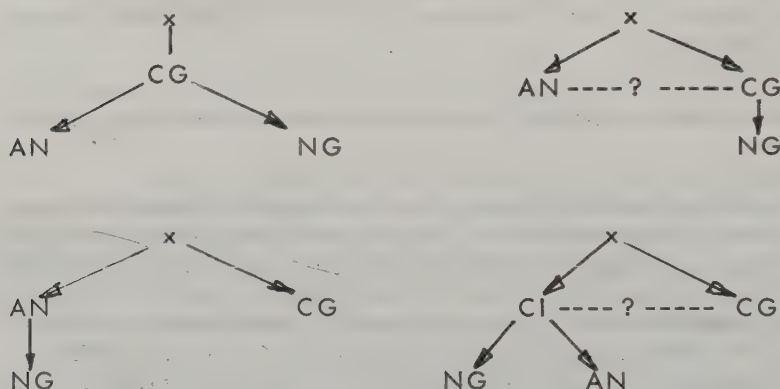
Il est impossible actuellement d'apporter des arguments formels en faveur du rôle pathogène de la cryoglobuline, cependant l'uniformité des signes cliniques, ou histologiques (cutanés ou rénaux), l'absence de cryoglobuline même à faible taux dans des sérums humains normaux, ne permettent pas actuellement de négliger leur éventuelle responsabilité dans les symptômes observés.

b - Au cours des macroglobulinémies, parfois des myélomes ou des gammopathies bénignes I.g.G, l'on peut observer des lésions neurologiques en particulier, mais aussi rénales (thromboses intra-capillaires des maladies de Waldenström, néphropathies prolifératives de certaines I.g.G monoclonales) qui sont tout à fait superposables aux lésions observées lorsque l'immunoglobuline est cryoprécipitante (100, 165, 225).

Certes ces constatations ne sont guère en faveur du rôle direct de la cryoprécipitation, cependant :

- la fréquence de ces lésions semble plus grande lorsque l'immunoglobuline monoclonale est cryoprécipitante (mais aucune étude statistique correcte n'a pu être réalisée étant donnée la rareté de ces observations),
- la recherche de complexes immuns alors que l'immunoglobuline monoclonale apparaît isolée et non cryoprécipitante, n'a jamais été effectuée.

En tenant compte de ces réserves, quatre schémas "physiopathologiques" résument les différentes situations possibles.



Hypothèses possibles expliquant le rôle d'une cryoglobulinémie mixte dans les lésions vasculaires et rénales.

(x = agent étiologique ; AN = angéite nécrosante ; NG = néphropathie glomérulaire ; CG = cryoglobulinémie mixte ; CI = complexes immuns).

L'on voit que la cryoglobulinémie n'est responsable de lésions viscérales que dans deux d'entre eux. Aussi, est-il possible de poser ici le problème de la signification des cryoglobulines de taux minime (type IV). Très fréquentes, elles sont retrouvées au cours d'affections variées. Ont-elles ou non un rôle pathogène ? Leur traduction la plus fréquente, purpura vasculaire chronique, n'est-elle pas le témoin d'autres complexes (ce qui semble démontré dans le cas des purpuras hyperglobulinémiques où les complexes I.g.G - I.g.G ont un taux certainement supé-

rieur à celle de la cryoglobuline parfois associée (67, 160). Enfin les autres complications, rénales ou neurologiques en particulier, ne sont-elles pas le reflet de la maladie associée ?

D - CONCLUSION

L'étude de la symptomatologie associée aux cryoglobulinémies permet des corrélations nettes entre le type de l'accident et la nature immuno-chimique de la cryoglobulinémie : les accidents à l'évidence liés au froid (syndrome de Raynaud, syndromes vaso-moteurs, gangrène et nécrose cutanée) s'observent essentiellement dans les cryoglobulinémies monoclonales, très rarement dans les cryoglobulinémies mixtes type III. Leur évolution est souvent marquée par l'aggravation progressive des symptômes, plus fréquents, survenant pour les stimuli toujours moins importants. Les accidents des cryoglobulinémies mixtes sont dominés par des symptômes cutanés (purpura vasculaire, trisymptôme de Gougerot) dont l'évolution est chronique, rarement docile au traitement entrepris.

Les atteintes les plus graves sont rénales et neurologiques et nécessitent une surveillance très régulière de ces malades. Elles peuvent se rencontrer dans tous les types de cryoglobulinémies mais sont plus fréquentes dans les cryoglobulinémies mixtes de types III et IV.

La physiopathologie de ces symptômes est encore incertaine, les deux mécanismes invoqués : précipitation intra-vasculaire ou lésions inflammatoires créées par un complexe immun peuvent s'associer et il est très souvent difficile de tracer une frontière franche.

Bien souvent il faut conserver un esprit critique et se garder de rendre responsable la cryoglobulinémie de tous les symptômes observés ; il serait en effet grave alors de méconnaître une affection associée.

IV

DIAGNOSTIC DES AFFECTIONS ASSOCIEES

Une cryoglobulinémie a été observée au cours de très nombreuses affections. Cependant leur nature immuno-chimique (cryoglobulinémies monoclonales ou complexes immuns des cryoglobulinémies mixtes) explique que la recherche d'une hémopathie lympho-plasmocytaire ou d'une affection auto-immune soit au centre du diagnostic étiologique.

A - HEMOPATHIES LYMPHO-PLASMOCYTAIRES1°) Myélome

14 % des cryoglobulines étudiées dans le laboratoire du Professeur Agrégé SELIGMANN correspondent à des immuno-globulines myélomateuses. Inversement, 5 % des globulines monoclonales observées au cours du myélome sont cryoprécipitantes. Ceci est en accord avec les données de la littérature.

a - Circonstances du diagnostic

Deux malades présentaient une symptomatologie évocatrice d'une cryoglobulinémie (syndrome de Raynaud très nettement déclenché par le froid, nécroses cutanées. Ceux-ci étaient présents deux et quatre ans avant le premier examen hématologique.

Dans cinq autres observations, c'est une anémie, une asthénie ou un syndrome osseux qui ont conduit au diagnostic. Avec un recul moyen de deux ans, aucun de ces malades n'a présenté de symptomatologie évocatrice de cryoglobulinémie.

b - Diagnostic

Six fois le diagnostic de myélome était évident car coexistaient :

- un syndrome osseux (fracture pathologique ou image lacunaire radiologique)
- une plasmocytose médullaire franche supérieure à 25 %
- un pic étroit électrophorétique correspondant dans 2 cas à une immunoglobuline I.g.G kappa ou I.g.G lambda (une observ.). Rappelons que dans certains cas exceptionnels le diagnostic est difficile car le pic électrophorétique n'est pas franc et l'I.g.G apparaît faussement polyclonale (Obs. n° 2). Dans deux observations, il existait un pic pathologique I.g.A kappa. Dans la dernière observation (n° 7), il existait sur l'électrophorèse papier un pic de 20 gr/litre environ, mais en immuno-électrophorèse deux protéines monoclonales de même mobilité électrophorétique : une protéine de Bence-Jones cryoprécipitante kappa (1 mg/ml), mais aussi un pic I.g.G kappa.
- Trois fois, il existait associée à l'immunoglobuline monoclonale une protéinurie de Bence-Jones, deux fois avec une insuffisance rénale sévère.

Dans la dernière observation, le diagnostic de myélome apparaissait d'emblée hautement probable :

Il existait en effet chez cet homme de 32 ans :

- une plasmocytose médullaire excessive de 15 à 20 % parfois anormale,
- une ostéoporose diffuse sans lacune,
- une immunoglobuline monoclonale I.g.G avec diminution importante des immunoglobulines normales.

Cependant, chez cet homme jeune, l'absence d'anémie, de syndrome osseux, de protéinurie de Bence-Jones autorisaient une hésitation. De plus, certains signes cliniques peu fréquents dans le myélome et dont on ne pouvait établir le lien avec la cryoglobuline (malaise général, vertiges, paresthésies distales) pouvaient évoquer d'autres affections.

La confirmation du diagnostic devait être apportée (sous chimiothérapie) puisque la plasmocytose médullaire atteignait 50 % et une fracture lombaire apparaissait 6 mois après les examens initiaux.

De surcroît, il faut noter chez ce malade, quatre années avant le premier examen un syndrome de Raynaud. L'on conçoit la difficulté possible du diagnostic lorsque ce caractère physique particulier permet la découverte très précoce d'anomalies protéiques, alors même que les syndromes osseux et hématologique classiques sont absents et que des anomalies immuno-chimiques évocatrices (taux de l'immunoglobuline pathologique, autres immunoglobulines, présence d'une protéine de Bence-Jones) sont absents ou très discrets.

2°) Hémopathies lymphoïdes

Les hémopathies lymphoïdes sont fréquentes, présentes dans près de 30 % des observations étudiées.

Le recrutement en grande partie celui d'un service d'hématologie générale mais aussi la recherche systématique renouvelée d'une hémopathie lymphoïde l'expliquent aisément.

L'aspect est tantôt celui d'une maladie de Waldenström, tantôt celui d'une leucémie lymphoïde chronique, les données cyto-histologiques sont parfois plus difficiles à interpréter.

a - Macroglobulinémie de Waldenström

14 observations sont réunies, soit 20 % des observations retenues. Environ 7 % des macroglobulinémies sont cryoprécipitantes (26, 185).

Sur ces 14 malades, 8 appartenaient au type III (cryoglobulinémie I.g.M monoclonale anti I.g.G, 6 au type II (cryoglobuline I.g.M pure).

Circonstances de découverte :

Dans 80 % des cas, il existait une symptomatologie cutanée ou vaso-motrice qui précédait en moyenne de quatre ans la découverte de l'hémopathie (extrême 6 mois à plus de 10 ans).

Diagnostic clinique lors du premier examen :

- Neuf observations associent I.g.M monoclonale et prolifération lymphoïde (249, 253).

- le pic I.g.M est 4 fois important, supérieur ou égal à 15 g/litre
- une fois (observation d'une maladie des agglutinines froides) ce pic n'était visible que sur l'électrophorèse en gélose
- quatre fois, le taux de l'immunoglobuline monoclonale I.g.M était faible (3 à 4 g/l) et il existait une hypo-gamma-globuline (entre 4 et 8 g/l) portant sur les I.g.G et les I.g.A

La prolifération lymphoïde se traduit :

- 6 fois sur 9 par des adénopathies superficielles et/ou une hépatosplénomégalie, 6 fois sur 7 la lymphographie était anormale.
- 6 fois la formule sanguine est normale, 3 fois il existait une hyper-

lymphocytose $\geq 5\,000/\text{mm}^3$

- 7 fois le myélogramme, 9 fois la biopsie médullaire affirmaient la prolifération lymphoïde (7 fois diffuse, 2 fois nodulaire). L'aspect cytologique était 5 fois polymorphe ("lymphoplasmocytaire") 2 fois monomorphe, lymphocytaire.
- Dans trois observations, le pic d' l.g.M était net mais la preuve de la prolifération lymphoïde était plus difficile à apporter :
 - elle reste incertaine dans une observation : le sang et la moëlle sont normaux, il existe certes une splénomégalie importante mais elle peut être expliquée par une hémolyse. La lymphographie montrait cependant deux ganglions rétro-cruraux d'aspect lacunaire de type sarcomateux ; malheureusement une biopsie porta sur un ganglion qui n'apparaissait pas pathologique sur la lymphographie.
 - dans deux observations, le pic l.g.M était d'environ 8 grammes/litre, il n'existait pas d'anomalie clinique, plusieurs myélogrammes et dans une observation une biopsie médullaire étaient normaux.

Dans ces deux observations il existait à l'autopsie quelques mois plus tard des adénopathies iliaques et lombaires importantes : ici la lymphographie si elle n'avait pas été contrindiquée aurait seule pu apporter la preuve de la prolifération lymphoïde.
- Dans deux observations, le diagnostic initial était hésitant :
 - L'évolution clinique et biologique est très particulière dans l'observation n° 36 : en effet, lorsque Madame T ... fut pour la première fois examinée à Saint-Louis, un purpura vasculaire et un syndrome de Raynaud évoluaient depuis 4 ans. L'examen clinique ne retrouvait qu'un petit ganglion axillaire droit, et une splénomégalie. La biopsie ganglionnaire ne montrait qu'un aspect inflammatoire non spécifique, le splénogramme était normal. La biopsie médullaire et la lymphographie étaient normales. Il existait une macroglobuline au taux d'environ 3 à 4 grammes/litre et une cryoglobulinémie mixte. Cette malade ne devait pas être revue avant 1 an : il existait alors une très franche hépatosplénomégalie, des adénopathies superficielles : le myélogramme montrait 60 % de lymphocytes, la biopsie médullaire confirmait l'envahissement lymphoïde, une ponction splénique et hépatique devaient confirmer ce diagnostic. La macroglobulinémie était alors de 20 grammes/litre.
 - Dans l'observation n° 19, initialement le myélogramme apporte la preuve d'une hémopathie lymphoïde, 40 % de lymphocytes ou de lympho-plasmocytes. L'électrophorèse du sérum est normale. Il existe une cryoglobuline de faible taux que l'on ne peut identifier avec certitude. Six mois plus tard, le pic est présent sur l'électrophorèse en gélose : il s'agissait d'une l.g.M kappa.

C'est là en fait une situation exceptionnelle, il est plus fréquent qu'une électrophorèse faite dans de mauvaises conditions thermiques fasse méconnaître l'existence d'un pic protéique étroit cryoprécipitant.

Conclusion

La macroglobulinémie de Waldenström est la plus fréquente des hémopathies lymphoïdes associées à une cryoglobulinémie. Elle doit donc toujours être attentivement recherchée devant une cryoglobulinémie de type II et de type III. Ici encore la précocité possible des symptômes révélateurs pour un taux encore faible d'I.g.M (mais cryoprécipitant) exige que l'on répète très attentivement ces examens afin de ne pas méconnaître l'hémopathie associée.

En outre, l'on connaît l'absence de corrélations entre le taux de la macroglobulinémie et l'importance de la prolifération lymphoïde. Les études en immunofluorescence révélant qu'un pourcentage variable de cellules synthétisent l'I.g.M monoclonale peuvent expliquer cette discordance.

b - Leucémie lymphoïde chronique, lymphocytosarcome

Dans deux de ces trois observations, les signes cutanés de la cryoglobulinémie précèdent de 4 à 8 ans la découverte de l'hémopathie lymphoïde. Dans la 3ème observation, la cryoglobulinémie est asymptomatique.

Dans l'observation n° 21, il existe une lymphocytose sanguine et médullaire, une splénomégalie très importante.

Dans l'observation n° 42, des adénopathies superficielles et profondes (la biopsie ganglionnaire confirme l'infiltration lymphocytaire. Sang et moelle sont normaux).

Par contre, dans l'observation n° 73, seule une biopsie médullaire permettait d'affirmer l'existence d'une prolifération lymphoïde nodulaire.

c - Autres proliférations lymphoïdes

Dans quatre autres observations, la prolifération lymphoïde est d'interprétation moins aisée car elle semble limitée et parfois l'on hésite sur le terme même d'hémopathie lymphoïde. De plus, comme nous le reverrons, dans ces 4 observations, il existait également une affection auto-immune.

- observation n° 30 : cliniquement il existe deux ganglions sus-claviculaire et axillaire gauche de petit volume, un nodule thoracique (lymphoïde à la ponction). La biopsie ganglionnaire montre une homogénéisation lymphocytaire monomorphe avec envahissement des sinus de la capsule ganglionnaire. Le sang et la moelle sont normaux.
- observation n° 66 : le sang et la moelle sont normaux (biopsie médullaire). La lymphographie est très franchement pathologique, de type sarcomateux au niveau des ganglions rétro-cruraux et iliaques. La biopsie ganglionnaire cependant ne permet pas d'affirmer qu'il s'agisse d'une prolifération maligne.
- observation n° 53 : seule une biopsie hépatique est anormale (infiltration lymphocytaire dense et diffuse du parenchyme hépatique) cependant il existe un discret excès de lymphocytes (25 % dans une moelle riche).
- observation n° 33 : la prolifération lymphoïde est encore plus discrète mais indiscutable. Il existe une infiltration lympho-plasmocytaire sur la biopsie médullaire que confirmera l'étude autopsique.

La cryoglobuline était chaque fois mixte, de taux minime ≤ 3 mg/ml. Il n'existait pas de pic sérique anormal mais l'I.g.M isolée du cryoprécipité était dans trois observations où elle a pu être étudiée, monoclonale kappa.

d - Réticulo-sarcomes

Une observation (n° 20) répond à un réticulo-sarcome plasmocytaire immature (biopsie ganglionnaire), deux à un réticulo-sarcome à différenciation plasmocytaire.

Chez ces deux malades, il existait d'importantes adénopathies superficielles, la ponction ganglionnaire comme la biopsie ganglionnaire mettent en évidence une prolifération plasmocytaire polymorphe. Comme dans d'autres observations analogues recueillies dans le service du Professeur Jean BERNARD, il existait chez ces deux malades une importante hypergammaglobulinémie, dans l'une d'entre elles, un test de Coombs était positif.

Il s'agissait une fois d'une cryoglobuline de type II, dans deux autres observations (n° 46, n° 62) d'une cryoglobulinémie de type IV.

3°) Hémopathies malignes diverses (4 observations)

Elles sont notées dans le tableau suivant :

Diag- nostic CG	Macro- globuli- némie de Waldens- tröm	Leucémie lymphoï- de chro- nique	Proliféra- tion lym- phoïde limitée	Myélomes	Hémopathies diverses
Type I				6 (IgG 3) (IgA 2) (kappa 1)	
Type II	6				1 (réticulo- sarcome) 1 (polyglobulie) 1 (splénoméga- lie myéloïde)
Type III	8	1	3	1 (IgG ₃ -IgG ₁)	
Type IV		2	1		2 (réticulo- sarcome) 1 (histiolymp- hocytose)

Cryoglobulinémies et hémopathies

Il s'agit d'observations isolées, recoupant de rares cas de la littérature (285). Cependant, la dernière observation (n° 59) (histio-lymphocytose) était assez inhabituelle en raison des anomalies immunologiques rares dans cette affection (anticorps anti-nucléaires au 1/100ème, thrombopénie périphérique, Coombs positif, hypergamma-globulinémie à 30 grammes/litre, enfin cryoglobulinémie mixte) et surtout en raison de l'apparition brutale en quelques mois des signes de prolifération lymphoïde.

B - MALADIES AUTO-IMMUNES

1°) Cryoglobulinémie et syndrome de Gougerot-Sjögren

Le syndrome de Sjögren est défini par l'association d'une kérato conjonctivite sèche et d'une xérostomie. Dans environ 50 % des cas, il est associé à une maladie auto-immune, essentiellement une arthrite rhumatoïde (41, 42, 87).

Circonstances de découverte

Dans nos 7 observations, la date d'apparition du syndrome sec est :

- dans deux observations variable 5 et 10 ans avant la découverte d'une cryoglobulinémie ou des manifestations cliniques cutanées ou vasomotrices qui peuvent lui être rapportée, il est présent,
- dans deux observations, le syndrome sec semble contemporain des premières manifestations de la cryoglobulinémie,
- dans trois observations, enfin, la cryoglobulinémie ou ses manifestations cliniques précèdent respectivement de un, deux ans et quatre ans l'apparition d'un syndrome sec, qui n'existait pas avec certitude initialement.

Le syndrome sec

Dans six observations, il existe une kérato conjonctivite sèche et une xérostomie :

- la sécheresse oculaire est nette et le test de Schirmer montre une sécrétion nulle ou inférieure à 5 mm/minute. La bouche est sèche et la langue et la muqueuse buccale ont un aspect parcheminé.

Enfin chez une malade existait une sécheresse très importante des voies aériennes supérieures.

Cette sécheresse buccale s'est accompagnée d'une tuméfaction parotidienne dans cinq observations, qu'il s'agisse dans deux observations de la perception clinique d'une tuméfaction des glandes parotides ou sous-maxillaires, ou bien dans 3 observations d'épisodes intermittents de gonflement parotidien se répétant deux à trois fois l'an pendant 6 et 10 ans.

Chez trois malades, une sialographie et/ou une étude histologique ont confirmé ce diagnostic.

Dans une observation, le syndrome sec conjonctival était associé à une tuméfaction des glandes lacrymales.

Outre ces sept observations de syndrome de Sjögren authentique, dans cinq autres observations, il existe une kérato conjonctivite sèche dont la signification est encore incertaine : elle apparaissait souvent discrète, sans altération cornéenne. Le test de Schirmer était faiblement positif (entre 5 et 10 mm/minute). Il n'existait pas de gêne fonctionnelle, seul un examen systématique avait permis de dépister la diminution de la sécrétion lacrymale.

La muqueuse buccale dans chacune de ces observations était normale, il n'exista jamais de signes parotidiens et dans trois de ces ob-

servations la sialographie était normale.

Dans trois de ces observations, cette diminution de la sécrétion lacrymale était présente dès le premier examen avec actuellement un recul de 2 à 4 ans (deux malades sont décédés mais sans contrôle histologique lors de l'autopsie).

Dans deux autres observations, un test de Schirmer était négatif initialement, ces malades sont actuellement suivis depuis 4 et 6 ans et la survenue ultérieure d'un syndrome sec "complet" est possible aussi discrètes que soient les anomalies actuelles.

Observations de la littérature

Les cryoglobulines paraissent rares lorsque le syndrome de Sjögren est associé à une arthrite rhumatoïde (0 cas sur 30 de BLOCH 41). Lorsque le syndrome de Sjögren est isolé, elles semblent plus fréquentes (128) (30 à 60 % des cas de TALAL et BUNIM) (55 et 56) et, comme dans nos observations doivent être particulièrement recherchées devant une maladie lymphoïde ou réticulaire (271, 272), une angéite nécroisante, un syndrome de Raynaud, une hyperimmuno-globulinémie importante. C'est également dans ces observations que l'on retrouve avec la plus grande fréquence de nombreux auto-anticorps dont la signification est encore très imprécise. Lorsque la cryoglobuline a pu être identifiée, elle est le plus souvent de type III ou IV comme dans nos sept observations.

2°) Cryoglobulinémies et anémies hémolytiques auto-immunes

Circonstance de découverte

La cryoglobulinémie a été découverte par un examen systématique du sérum d'un malade présentant une anémie hémolytique auto-immune (7 observations) alors que rien n'incitait à la recherche d'une cryoglobulinémie. (dans deux observation de maladie des agglutinines froides, il existait d'importants symptômes au froid). Dans deux observations c'est après 2 et 7 ans d'observation que l'on a découvert une cryoglobulinémie muette cliniquement. Dans deux observations, un syndrome de Raynaud est apparu deux ans après la découverte de la cryoglobuline.

Nature de l'anémie hémolytique

L'hyperhémolyse est nette dans les 7 observations dont :

a - 4 maladies des agglutinines froides (cependant dans un cas (obs. n° 22), la réticulocytose était discrète (50 à 100 000/mm³),

une épreuve isotopique confirmait l'existence d'une hémolyse périphérique extra-corporelle nette).

Le test de Coombs est positif de nature C' (3 obs.) ou IgM C' (1 obs.). Le titre sérique des agglutinines froides anti I est de 1/1024 dans 2 observations, 1/512 dans deux autres observations.

b - Une anémie hémolytique à Coombs positif de nature IgM C' et de spécificité anti I anti I (sans agglutinines froides sériques) : observations. La première de ces observations avait l'aspect clinique habituel d'une hémolyse auto-immune, cortico-sensible qui durant trois années a présenté deux rechutes. L'observation n° 51 est plus inhabituelle, l'hémolyse évolue sur 14 années et fut marquée d'une part par de très importantes crises hémolytiques mais aussi par quatre épisodes érythroblastopéniques (persistant de 1 à 8 semaines), on a pu mettre en évidence (examen en immunofluorescence indirecte) des anticorps anti-érythroblastes dans le sérum de ce malade.

c - Enfin, une anémie hémolytique de nature I.g.M-C' - I.g.G évoluait sur 15 années. La cortico-dépendance est nette, l'hémolyse à prédominance splénique a été améliorée par une splénectomie à la douzième année (obs. n° 66).

Le type immuno-chimique de la cryoglobuline est variable suivant la nature de l'hémolyse.

Hémolyse \ CG	Type II	Type III	Type IV
Aggl. F	3	1	
I.g.M C'			2
I.g.M-I.g.G			1

Il faut souligner sur ce tableau que si au cours de la maladie des agglutinines froides, il existait 3 fois une cryoglobuline I.g.M kappa correspondant à l'immunoglobuline monoclonale sérique habituellement rencontrée dans les anémies hémolytiques avec taux élevé d'agglutinines froides, dans une observation la cryoglobuline était mixte. Chez ce malade, devaient donc exister deux populations monoclonales d'I.g.M, l'une anti I, et l'autre anti I.g.G cryoprécipitante (le test du Latex F II était positif au 1/20 000).

d - Données de la littérature

Une cryoglobulinémie est présente dans environ 50 % des observations de maladie des agglutinines froides (106, 237). Habituellement, comme nous l'avons vu, il s'agit d'une I.g.M kappa portant l'activité anti I. CAPRA en apporta la preuve dans une observation de cryoglobulinémies I.g.M avec forte activité agglutinines froides dans le sérum (élution de l'anticorps cryoprécipitant) (190).

Dans les anémies hémolytiques I.g.M C' ou I.g.G-I.g.MC' la présence d'une cryoglobuline semble très exceptionnelle et indépendante de la nature et de la spécificité de la réaction de Coombs (72). Rappelons cependant l'observation de BARNETT : au cours d'une mononucléose infectieuse il existait une agglutinine froide anti I, de nature I.g.G. Cependant, l'éluat contenait à la fois l'I.g.G anti I et une I.g.M anti I.g.G. L'hémolyse n'était possible que lorsque l'anticorps I.g.G porté par les globules rouges réagissait avec une I.g.M à activité antigammaglobuline (119).

3°) Cryoglobulinémies et arthrite rhumatoïde

Les critères de l'ARA permettent de distinguer :

a - l'arthrite rhumatoïde classique : 3 observations.

Les circonstances de découverte sont très différentes dans ces trois observations.

La première est celle d'une arthrite rhumatoïde avec atteinte des genoux et des épaules et une atteinte symétrique bilatérale des métacarpo-phalangiennes des premier et troisième doigts avec déformation articulaire (Professeur Agrégé KAHN). La cryoglobulinémie est asymptomatique, le test du Latex est négatif dans le sérum.

Dans une seconde observation, un long passé polyarticulaire aboutissait à la dixième année à un tableau classique d'une arthrite rhumatoïde au stade déformant et ankylosant. Cinq années après apparaissaient les signes cutanés : purpura vasculaire, nodules, ecchymoses, c'est alors que fut découverte une cryoglobulinémie mixte (198).

Dans la troisième observation enfin les douleurs articulaires précèdent de quelques mois l'apparition d'un purpura vasculaire et de discrets signes vaso-moteurs. Une cryoglobulinémie mixte est alors mise en évidence. Ce n'est que six années plus tard que de nouvelles localisations articulaires, l'apparition de déformations des articulations métacarpo-phalangiennes et de signes radiologiques permettront le diagnostic d'arthrite rhumatoïde.

Soulignons que dans ces trois observations, les manifestations articulaires ont toujours été les premières en date, qu'elles furent toujours un symptôme majeur et que les signes cutanés furent soit absents (une observation), soit très tardifs (après la dixième année).

Dans ces trois observations, il s'agit d'arthrite rhumatoïde classique sans aucune manifestation viscérale qui permettrait d'évoquer le diagnostic de polyarthrite "maligne" (37, 59).

b - Arthrite rhumatoïde définie sur les critères de l'ARA

Cette observation a été discutée dans un chapitre précédant (cryoglobulinémie et manifestations articulaires)

c - Type immuno-chimique de la cryoglobuline

Type I	1
Type II	0
Type III	1
Type IV	2

L'existence d'une I.g.G monoclonale qu'elle soit cryoprécipitante ou non est rare dans l'arthrite rhumatoïde (1) mais dans l'observation n° 25 l'immunoglobuline monoclonale I.g.M anti I.g.G est restée stable durant douze années de surveillance.

d - Etude de la littérature

La fréquence des signes articulaires au cours des cryoglobulinémies (197, 118, 278) rend souvent délicat le diagnostic d'arthrite rhumatoïde, d'autant que les réactions sérologiques anti-gammaglobulines sont positives lorsque la cryoglobulinémie est mixte.

Contrastant avec la présence quasi constante d'un facteur rhumatoïde, (110, 126), l'association d'une arthrite rhumatoïde et d'une cryoglobulinémie paraît exceptionnelle puisque dans la littérature on ne retrouve qu'une observation de LAMOTTE et Coll. où les signes cutanés apparaissent après une longue maladie articulaire (163) et une observation de MELTZER très particulière car la cryoglobulinémie était de nature I.g.G avec en ultra-centrifugation analytique des polymères allant de 10 à 40S (197). Signalons enfin deux observations de HELLER où le type de la cryoglobulinémie n'est pas précisé (136).

4)) Cryoglobulinémie et lupus érythémateux disséminé

a - Dans trois de nos observations, il existait une maladie lupique authentique.

Dans deux observations, l'association de signes cutanés (vespertilio), de signes articulaires (polyarthrite inflammatoire), d'une néphropathie (compatible avec une atteinte lupique sur la biopsie rénale) permettait ce diagnostic qui fut confirmé par l'existence d'anticorps anti-nucléaires à un titre élevé supérieur ou égal au 1/500^e et la présence de nombreuses cellules LE.

Dans la première observation (n° 45), la cryoglobulinémie fut découverte à la dixième année de surveillance alors que la maladie lupique semblait quiescente, dans la seconde observation, un syndrome de Raynaud et une cryoglobulinémie mixte étaient présents d'emblée (simultanément existaient des signes cutanés caractéristiques et articulaires) (obs. n° 39).

Dans la dernière de ces observations, l'histoire clinique est très particulière, marquée durant 4 ans par des douleurs articulaires diffuses, une fièvre entre 37°5 et 38°, de nombreux épisodes infectieux graves. Il existe une hypergammaglobulinémie, une augmentation très importante des l.g.M alors que le taux des l.g.A est effondré. Une lucite, puis une éruption érythémateuse au niveau des coudes et de l'avant-bras viennent quatre ans après confirmer le diagnostic de lupus érythémateux. Le taux des anticorps anti-nucléaires est de 1/500^e (homogènes en immunofluorescence, sous traitement corticoïde). Une cryoglobulinémie mixte l.g.M-l.g.G était présente dès la seconde année de l'évolution.

b - Dans une observation (n° 21), la sérologie lupique est très fortement positive alors que les signes cliniques sont mineurs (quelques arthralgies) : le taux des anticorps anti-nucléaires était au 1/1 000 et d'aspect nucléolé et homogène, il existait de très nombreuses cellules LE, le test au Latex nucléo-protéine était positif. Il n'existait pas d'anticorps anti DNA. Malheureusement, la malade n'a pu être suivie.

c - Type immuno-chimique, données de la littérature

Dans nos quatre observations, il s'agissait d'une cryoglobulinémie mixte de type IV, l.g.M-l.g.G.

La fréquence des cryoglobulines au cours d'un lupus érythémateux est diversement appréciée : leur présence a été pour la première fois signalée par BARR dès 1950 (24). Cette association semble fréquente entre 20 et 50 % des observations selon les statistiques.

La fréquence de manifestations articulaires, cutanées, rénales, l'existence de divers auto-anticorps au cours des cryoglobulinémies peuvent souvent faire évoquer le diagnostic de lupus érythémateux.

Il s'agit de cryoglobulinémies mixtes de taux faible d'environ 1 mg/ml. Très souvent, il est signalé la présence de β_2 1 C ou d'autres constituants du complément dans le cryoprécipité (I.g.M - I.g.G - β_2 1 C) (73). Pour STASTNY et ZIFF, la cryoglobuline est essentiellement composée d'I.g.G et de C' 1q (263). En effet, une seule des cinq cryoglobulines étudiées par cet auteur contient une petite quantité d'I.g.M, de plus la fraction 19S après séparation en gradient de sucrose ne paraît pas nécessaire à la cryoprécipitation.

La recherche d'acide désoxy-ribo-nucléique dans les cryoprécipités est négative pour HANAUER (132) et STASTNY, elle est positive (un cas sur neuf) pour LEE et RIVERO (169) ; par contre, BLUESTONE (44) retrouve fréquemment du DNA dans les cryoprécipités (mais pour cet auteur il en existerait également dans la plupart des cryoglobulinémies mixtes en dehors même du lupus érythémateux, ce qui est en contradiction avec l'expérience des autres auteurs).

La recherche d'anticorps anti-nucléaires au sein du cryoprécipité donne ici également des résultats discordants : négative pour LEE et MAZZEI (194), positive pour BARNETT (21). Ceci rejoint le problème plus général d'une activité anticorps au sein du cryoprécipité comme nous l'avons déjà envisagé. Dans une seule de nos observations, l'activité anticorps anti-nucléaire du surnageant du sérum diminuait fortement après soustraction du cryoprécipité (encore faut-il démontrer que les I.g.G entrant dans le cryoprécipité ont une activité anti-nucléaire très supérieure aux I.g.G du sérum total).

STASTNY et ZIFF soulignent que, au cours du lupus érythémateux lorsqu'il existe une cryoglobulinémie, le taux du complément sérique est diminué dans 91 % des cas alors qu'en l'absence de cryoglobulines le taux du complément est normal dans 90 % des cas. De même l'addition à un sérum normal d'une cryoglobuline de lupus érythémateux diminuerait pour ces auteurs le titre hémolytique du sérum (123, 263).

Il est en général admis que ces cryoglobulines sont retrouvées dans les maladies lupiques en phase active et que les complications rénales sont alors fréquentes. STASTNY souligne que huit de ses neuf malades avaient une atteinte rénale. Dans nos trois observations, la cryoglobulinémie accompagnait dans le premier cas une néphropathie lupique (obs. n° 39), dans la seconde observation, il n'existait pas de complication viscérale du lupus (obs. n° 21), dans la dernière observation, la cryoglobuline est apparue à la dixième année de la surveillance clinique, alors que la maladie lupique semblait quiescente.

Les corrélations observées entre la fréquence d'une cryoglobulinémie et celle d'une néphropathie ne saurait être un argument même

indirect en faveur du rôle pathogène d'une cryoglobuline et l'on sait avec certitude que au sein des lésions rénales existent des dépôts de complexes DNA anti DNA.

5°) Cryoglobulinémie et purpura thrombopénique idiopathique

Cette association semble excessivement rare dans la littérature. Dans nos deux observations, le diagnostic clinique était évident mais les circonstances d'apparition étaient fort différentes :

- Dans une première observation (n° 68), le purpura thrombopénique apparaît brutalement alors que depuis quelques années évolue une polyarthrite inflammatoire. Il n'existe pas alors de cryoglobulinémie. Le purpura guérit au bout de 6 années avec une corticothérapie intermittente. Alors seulement apparaissent successivement un purpura vasculaire des membres inférieurs avec cryoglobulinémie, un syndrome de Sjögren.
- Dans la seconde observation, la chronologie inverse est observée : initialement, un purpura vasculaire cryoglobulinémique s'accompagne d'une discrète thrombopénie intermittente ; au 6ème mois un purpura thrombopénique devait emporter la malade.

Il s'agissait chaque fois d'une cryoglobulinémie mixte de type IV.

6°) Cryoglobulinémie et périartérite noueuse

On se heurte ici à un problème nosologique : la classification des angéites nécrosantes permet rarement des corrélations cliniques et/ou histologiques satisfaisantes (6, 40, 151, 181, 215, 216) :

a - Nous avons conservé le terme de périartérite noueuse dans 5 observations où étaient associées une angéite nécrosante prouvée histologiquement et une histoire clinique évocatrice :

- Cliniquement, l'association de manifestations articulaires fébriles et cutanées dans 5 observations, myocardiques et rénales dans 3 observations, neurologiques dans 4 observations évoquent fortement ce diagnostic.
- les études histologiques (biopsie testiculaire, biopsie musculaire) affirmaient l'atteinte des artères de moyen calibre avec nécrose des parois et granulome polymorphe péri-artériel.

b - La présence d'une cryoglobulinémie mixte complique encore l'interprétation de ces observations : une angéite nécrosante peut vraisemblablement être secondaire à la cryoglobuline mais aussi à d'au-

tres immuns complexes circulants (l'exemple récent des atteintes artérielles associées à des complexes antigène Australie - anticorps anti Au circulant le suggère); or, l'on ne connaît pas la fréquence des périartérites noueuses secondaires au dépôt d'immuns complexes.

c - Dans certaines observations (obs. n° 6 et 28 par exemple), il existe des lésions d'angéite nécrosante limitées, sans traduction clinique, qui ne rentrent certainement pas dans le cadre de la périartérite noueuse. A l'inverse, au cours des cryoglobulinémies une même symptomatologie peut être observée, qu'il existe ou non une angéite nécrosante.

d - Enfin dans deux observations, c'est l'existence d'un syndrome de Sjögren qui rend délicate l'interprétation des signes cliniques : en effet des manifestations identiques (neurologiques en particulier) peuvent être observées, qu'il existe ou non une angéite nécrosante ... ou une cryoglobuline ! (107, 148, 246).

En dépit de ces restrictions, l'évolution clinique chronique et grave chez nos 5 malades, l'évolution sous traitement (cortico-dépendance dans 4 observations) nous semblent justifier le regroupement de ces observations.

Cependant l'existence d'un syndrome de Raynaud et d'une splénomégalie dans 4 observations, d'une atteinte rénale endocapillaire proliférative avec dépôts sous-endothéliaux dans deux observations sont inhabituelles dans une périartérite noueuse "classique" (108, 154).

Données de la littérature

Les observations de la littérature rapportant l'association cryoglobulinémie et périartérite noueuse sont assez rares (49, 53, 57, 113, 171, 283). Souvent le type de la cryoglobulinémie n'est pas précisé. Les observations comportant un examen anatomique sont également d'interprétation difficile puisque BUTLER par exemple trouve au niveau des vaisseaux de moyen calibre certes, une nécrose des parois mais également un coagulum intra-vasculaire éosinophile et des lésions rénales ("thrombi intra-capillaire") évoquant plus les lésions d'une cryoglobulinémie que celles d'une périartérite noueuse.

A l'inverse, dans certaines observations de cryoglobulinémies apparemment essentielles, l'autopsie a permis de retrouver des lésions d'angéite nécrosante (tissu péri-surrénalien, mésentère)(118) (53).

7°) Anomalies biologiques diverses

a - Manifestations auto-immunes biologiques

- Anticorps anti-nucléaires

Ils furent recherchés par immunofluorescence indirecte :

- . Dans 3 observations leur taux est très élevé $\geq$ au 1/1 000 (en dehors de toute maladie lupique). Leur aspect est homogène et moucheté dans 2 observations, moucheté dans la troisième. Il n'existait que de rares cellules LE. La recherche d'anticorps anti DNA a été négative dans ces 3 observations.

Aucun signe clinique n'évoquait un lupus érythémateux disséminé : il s'agissait soit d'une arthrite rhumatoïde (obs. n° 27) soit d'un syndrome de Sjögren où il est classique de rencontrer des titres parfois très élevés d'anticorps anti-nucléaires.

- . Dans 9 observations, le titre des anticorps anti-nucléaires en immunofluorescence est significativement élevé par rapport à un groupe témoin pour le sexe et l'âge (Taux $\geq$ 1/10 et $\leq$ 1/100). Leur aspect est en général moucheté (250). Dans 3 observations, il existait une affection associée : purpura thrombopénique idiopathique (obs. n° 33), hémopathie maligne (obs. n° 59, n° 46). Dans 6 observations, la cryoglobulinémie était mixte, et apparaissait idiopathique.

Ainsi un taux élevé d'anticorps anti-nucléaires a été observé en dehors de toute maladie lupique dans 15 % des observations de cryoglobulinémies de type III, et dans 25 % des observations de cryoglobulinémies de type IV. Lorsque leur taux est très élevé, il existait soit une maladie auto-immune clinique, soit une hémopathie lymphoïde, cette incidence élevée d'anticorps anti-nucléaires ne peut surprendre au cours de ces affections.

- Test de Coombs

Dans 3 observations, la découverte d'un test de Coombs positif ou d'un titre élevé d'agglutinines froides a été le fruit d'un examen systématique : il n'existait pas d'hémolyse (absence d'anémie, 40 à 60 000 réticulocytes, moins de 20 % d'érythroblastes sur différents myélogrammes). Dans une de ces 3 observations un examen isotopique devait confirmer l'absence d'hémolyse.

Dans l'observation n° 17, un titre élevé d'agglutinines froides I.g.M lambda possédait l'exceptionnelle spécificité anti SP₁ au titre de 1/16 000ème (le taux de la cryoglobuline était de 15 g/l). La symptomatologie au froid est évidente (érythrocytose au froid, syndrome de Raynaud).

Dans 2 autres observations, le test de Coombs est positif : dans une seule observation sa nature a pu être précisée (I.g.M.C.). Dans ces 2 observations, l'existence d'une cryoglobulinémie était connue depuis 3 à 10 ans (cryoglobulinémie de type IV), les examens immuno-hématologiques antérieurs étaient négatifs.

- Anticorps anti-tissus

Dans 3 observations, il existait des anticorps anti-estomac (immunofluorescence) et anti-thyroïdien à un taux faible. Chez ces 3 malades, l'examen clinique était normal (hormis une gastrectomie dans les antécédents d'un malade).

b - Etude des autres immunoglobulines

Nous analyserons ici les résultats de l'étude des immunoglobulines (en dehors des observations où il existe un pic sérique cryoprécipitant, que nous avons déjà envisagées). Une hypergammaglobulinémie est fréquente : supérieure à 30 g/l dans 5 observations et à 25 g/l dans 13 observations. Dans ces 18 observations, l'hypergammaglobulinémie accompagnait une cryoglobulinémie mixte de type III ou IV, elle est plus fréquente et plus importante lorsqu'une affection auto-immune est présente (le taux moyen des gammaglobulines est alors de 26 g/l alors qu'il n'est que de 18 g/l lorsque la cryoglobulinémie mixte apparaît "idiopathique").

Dans 3 observations, l'analyse immuno-électrophorétique du sérum permettait de déceler une immunoglobuline monoclonale IgG de très faible taux :

- Dans l'observation n° 20, elle est associée à une cryoglobuline de type II.
- Dans l'observation n° 51, à une cryoglobuline mixte de type IV.
- Dans l'observation n° 47, on observe successivement une hypogammaglobulinémie, l'apparition d'une cryoglobulinémie mixte de type IV, une hyperimmunoglobulinémie diffuse extrêmement importante comportant un discret pic I.g.G. Quelques mois plus tard, la cryoglobulinémie disparaît, le taux des immunoglobulines passe de 30 à 18 g, l'I.g.G monoclonal disparaît également alors qu'apparaît un nouveau pic électrophorétique étroit, lent, différent du précédent.

Nous discuterons ultérieurement la signification possible de ces anomalies.

c - Taux du complément sérique

Nous ne disposons que d'une vingtaine de dosages (le prélèvement est immédiatement congelé et le taux du complément total étudié dans les 8 jours suivants), mais il ne semble pas exister de corrélations évidentes entre le type immuno-chimique de la cryoglobuline, les accidents cliniques et le taux du complément.

En dehors du lupus érythémateux (résultats de ZIFF en particulier que nous avons déjà vus), il existe de nombreuses contradictions : certains auteurs soulignent la baisse du taux du complément total, d'autres le pouvoir anti-complémentaire de ces sérums (17) (disparaissant après chauffage à 56° et qui serait du à l'I.g.M du cryoprécipité).

Dans ces observations, il est exceptionnel de rencontrer l'un des constituants du complément dans le cryoprécipité et celui-ci ne fixe pas le complément in vitro.

Il faut souligner les difficultés techniques de ces mesures ; l'interprétation en est souvent délicate. En effet, le taux du complément peut être différent à + 4° et + 37° (et il n'existe pas de complexes immuns pathogènes in vivo) en second lieu, le complément peut se fixer sur des I.g.G agrégées si la taille de ces agrégats est suffisante et la diminution du complément n'a plus aucune valeur (143). Enfin, une diminution sélective de certains constituants du complément a été rapportée (C'2) et la détermination du taux du complément total du sérum ne permet pas de les apprécier (234).

8°) Association de plusieurs maladies auto-immunes

L'observation n° 27 associe une arthrite rhumatoïde, un syndrome de Sjögren et une atteinte sclérodermique des extrémités, la sérologie lupique est fortement positive.

L'observation n° 68 associe un purpura thrombopénique idiopathique et un syndrome de Gougerot Sjögren.

Enfin rappelons que deux syndromes de Sjögren ont été associés à une sérologie lupique extrêmement positive (l'association lupus érythémateux et Gougerot Sjögren est classique (135)).

L'association de plusieurs maladies auto-immunes chez un même malade ne saurait surprendre (257) ; nous avons déjà souligné la coexistence d'une affection auto-immune clinique et de nombreuses anomalies "auto-immunes" biologiques, l'association de deux maladies auto-immunes en est la forme la plus concrète. La présence d'une cryoglobulinémie mixte I.g.M, I.g.G n'est qu'un symptôme biologique auto-immun supplémentaire.

9°) Cryoglobulinémie, maladies auto-immunes, hémopathie lymphoïde

L'association d'une hémopathie lymphoïde et d'une maladie auto-immune est fréquente (60), elle est présente dans 14 % de nos observations.

Circonstances de découverte :

a - Dans 6 observations maladie auto-immune, cryoglobulinémie, hémopathie lymphoïde sont présentes lors du premier examen.

b - Dans 4 observations, la découverte d'une prolifération lymphoïde n'est faite que tardivement :

- . Six années après les signes cliniques évocateurs de cryoglobulinémie, en même temps qu'un syndrome de Sjögren (obs. n° 42).
- . Quatre ans après le début d'une anémie hémolytique auto-immune avec cryoglobulinémie (obs. n° 66).
- . Dans l'observation n° 30, une prolifération lymphoïde était découverte trois ans après les signes cliniques d'une cryoglobulinémie ; elle précédait également de 3 ans l'apparition d'un syndrome de Sjögren.
- . découverte d'autopsie dans une observation (n° 28).

C'est souligner la nécessité non seulement d'un bilan clinique initial mais d'une surveillance clinique et hématologique très régulière chez ces malades.

Six fois, la prolifération lymphoïde est évidente cliniquement (4 observations de macroglobulinémie de Waldenström, 1 leucémie lymphoïde chronique, 1 lympho-sarcome).

Dans quatre observations, elle apparaît plus limitée et nous avons décrit ses caractères hématologiques précédemment. Ces 4 dernières observations posent le problème des hémopathies lymphoïdes "limitées" dont l'évolution clinique comme les données histologiques ne permettent pas d'affirmer avec certitude le caractère malin. On connaît la fréquence d'adénopathies périphériques ou d'un discret excès de lymphocytes ou de plasmocytes médullaires au cours de nombreuses maladies auto-immunes en particulier du lupus érythémateux ou de l'arthrite rhumatoïde.

On peut rapprocher de ces observations les "pseudo-lymphomes" décrits par TALAL au cours de syndrome de Sjögren qui évoluent durant de nombreuses années, souvent dociles au traitement (radiothérapie ou chimiothérapie) sans que l'on n'observe d'évolution maligne.

Ainsi, comme nous l'avons vu, il peut exister certaines

formes de passage entre différentes maladies auto-immunes et l'interprétation de certaines proliférations lymphoïdes est également parfois extrêmement difficile.

C - AFFECTIONS DIVERSES

1°) Cryoglobulinémie et cancer

Cette association semble rare (46). Une observation est importante : en effet, chez une malade hospitalisée pour un cancer du sein survient une urticaire au froid conduisant à la découverte d'une cryoglobulinémie (non identifiée) avec une plasmocytose sanguine considérable de 3 ou 4 jours disparaissant spontanément. Après l'ablation de la tumeur l'urticaire disparaît, la cryoglobulinémie n'est pas retrouvée dans les six mois suivants. Deux ans après cette cryoglobuline est de nouveau présente à un taux très faible, au cours d'une seconde hospitalisation pour un cancer sigmoïdien.

Dans une seconde observation, une neuropathie périphérique considérée comme paranéoplasique (cancer bronchique) est associée à une cryoglobulinémie mixte I.g.M-I.g.G. L'ultra-centrifugation analytique du sérum retrouve des complexes intermédiaires probablement I.g.G-I.g.G (174).

Enfin dans certaines observations de la littérature, un cancer épithélial associé à une hémopathie lymphoïde ou plus souvent à un réticulo-sarcome s'accompagne d'une cryoglobulinémie (16).

La signification de cette association est donc imprécise, une association fortuite ne peut être rejetée dans la majorité des cas, cependant, comme nous venons de le voir, un lien direct (disparition de la cryoglobuline après ablation d'un cancer) semble avoir été apporté une fois, (mais on ne connaissait pas le type de la cryoglobuline).

2°) Cryoglobulinémie, cirrhose et autres affections hépatiques

Trois de nos observations associent à une cryoglobulinémie de type IV une cirrhose éthylique (obs. 67), une cirrhose cryptogénétique chez une femme de 55 ans (obs. n° 55), enfin une hépatite virale à antigène australien positif (obs. n° 50).

La présence d'une cryoglobulinémie au cours d'une cirrhose est parfois citée (70, 136, 284). On connaît la fréquence d'un facteur rhumatoïde ou d'iso-anticorps dans ces affections. Dans une étude en cours dans le service du Professeur R. FAUVERT, la fréquence d'une

cryoglobuline au cours de cirrhoses éthyliques semble assez faible, 4 à 5 %.

Il nous semble nécessaire de séparer les cirrhoses éthyliques et les hépatites chroniques dont l'étiologie est encore peu précise (virale, "auto-immune") telle l'hépatite chronique agressive, où les manifestations auto-immunes cliniques ou biologiques sont fréquentes (32, 48, 189, 275).

L'existence d'une cirrhose ou d'une autre affection hépatique ne doit pas faire négliger les explorations habituellement indiquées devant une cryoglobulinémie : en particulier, l'observation initiale de GRIFFITH est celle d'un malade pakistanais, présentant une splénomégalie importante et peut-être une macroglobulinémie (125).

3°) Cryoglobulinémie et maladies infectieuses ou parasitaires

Certaines maladies virales s'accompagnent avec une grande fréquence d'une cryoglobulinémie mixte I.g.M-I.g.G de type IV ou plus rarement I.g.M-I.g.A (deux observations de WAGER).

a - Mononucléose infectieuse ou maladie à cytomégalo virus : une cryoglobulinémie est présente dans 40 à 90 % des cas. D'autres anomalies immunologiques sont extrêmement fréquentes (fausse réaction de Bordet Wassermann, taux significativement élevé des agglutinines froides, positivité du test de Coombs, présence d'un facteur rhumatofide, plus rarement anticorps anti-nucléaires, etc ...).

Le taux de ces différents anticorps est faible et l'étude de l'activité anticorps présente dans la cryoglobuline est souvent discutable (la détermination du taux de cet anticorps avant et après soustraction de la cryoglobuline ne permet d'observer que de très faibles variations de titre).

b - La syphilis : 50 à 90 % des observations comportent une cryoglobulinémie I.g.M-I.g.G, parfois I.g.M-I.g.G-I.g.A pour WAGER. Durant cette infection (alors que l'on connaît précisément la date de la stimulation antigénique), le taux de la cryoglobuline ainsi que sa fréquence augmentent au cours des phases primaires et secondaires. Ici encore, il est fréquent de constater également un facteur rhumatofide (indépendant de la cryoglobuline) (168).

c - La lèpre : une cryoglobulinémie mixte I.g.M-I.g.G ou I.g.M-I.g.G ou I.g.A est retrouvée par WAGER dans 50 à 90 % des malades atteints de lèpre lépromateuse (291, 294). L'on connaît la fréquence dans cette affection d'érythème noueux, d'anomalies biologiques auto-immunes (facteur rhumatofide) et d'un affaiblissement de l'immunité cellulaire.

d - Autres maladies infectieuses : l'endocardite d'Osler s'accompagne avec une fréquence encore indéterminée de cryoglobulinémies mixtes dont certaines comportent également un constituant de complément.

Enfin une cryoglobulinémie fut reconnue dans d'autres infections, en particulier les ostéïtes staphylococciques, les infections à mycoplasma mais aussi dans les néphrites streptococciques comme nous l'avons déjà vu.

e - Maladies parasitaires

La présence d'une cryoglobulinémie est certainement très fréquente au cours de la trypanosomiase qui s'accompagne toujours d'une élévation très importante des gammaglobulines, en particulier de la fraction I.g.M.

De manière plus générale, une cryoglobulinémie semble extrêmement fréquente chez tous les sujets africains pour BERGOT (34).

L'apparition de ces cryoglobulines a été particulièrement recherchée chez des sujets atteints de drépanocytose, leur fréquence augmente avec l'âge et donc la possibilité d'infection parasitaire répétée (69).

4°) Maladies diverses

La liste en est fastidieuse : rhumatisme articulaire aigu, sarcoïdose (281), maladie de Buerger (206), syndrome de Goodpasture (261). Notre observation n° 11 associait une cryoglobulinémie I.g.M et un myxoedème pré tibial avec exophtalmie et hippocratisme digital (syndrome de Diamond).

Soulignons que, comme dans l'une de nos observations, une cryoglobulinémie a été rapportée à plusieurs reprises chez l'enfant soit lors de maladies infectieuses (syphilis néo-natale) ou de collagénoses (maladie de Still, lupus érythémateux).

Cette longue liste (qui n'est certainement pas limitative) n'a que peu d'intérêt car souvent la cryoglobulinémie n'a pas été isolée ni identifiée, son taux n'est pas connu. Une simple coïncidence ne peut être écartée.

Une cryoglobulinémie peut donc être rencontrée au cours de nombreuses affections dont les plus fréquentes sont les infections virales et parasitaires, les maladies auto-immunes, les hémopathies lympho-plasmocytaires.

La fréquence d'une cryoglobulinémie, dans chacune de ces affections, ne peut cependant être précisée le plus souvent. De même, les conditions dans lesquelles ces diverses études ont été menées ne permettent pas de déterminer exactement la fréquence relative de chacune de ces affections au cours des cryoglobulinémies.

D - CRYOGLOBULINEMIES "IDIOPATHIQUES"

Parfois après une enquête minutieuse, la cryoglobulinémie reste isolée ; ce fut le cas dans 21 de nos observations. Le type immunochimique de la cryoglobuline était le suivant :

Type I	2
Type II	0
Type III	1
Type IV	18

1°) Cryoglobulinémies monoclonales I.g.G

Deux observations de cryoglobulinémies I.g.G ont posé avant tout le problème d'un myélome sous-jacent d'autant que l'on a déjà souligné que le caractère cryoprécipitant de la protéine monoclonale pouvait favoriser son expression précoce (74).

Cependant dans ces 2 observations, un myélome semble écarté :

- Dans l'observation n° 6 : une cryoglobulinémie est découverte deux ans après une annexectomie pour un épithélioma ovarien, son taux est d'environ 8 gr/litre, il existe une diminution modérée des immunoglobulines normales, aucune lésion squelettique sur les radiographies. L'examen hématologique note une discrète anémie à 3 800 000, surtout une plasmocytose médullaire entre 4 et 14 %, les plasmocytes apparaissant sensiblement normaux. Il existait une très minime protéinurie de Bence-Jones lambda (inférieure à 0,2 mg/minute), l'autopsie attentive ne devait pas retrouver de lésion de myélome.

- Observation n° 3 : après 5 ans d'évolution, il n'existe aucun argument pour le diagnostic de myélome : une immunoglobuline monoclonale, au taux de 10 g/litre a été reconnue durant l'exploration d'une néphropathie glomérulaire proliférative chronique. Les radiographies squelettique sont normales, il n'existe pas de diminution des immunoglobulines normales, la protéinurie est diffuse (syndrome néphrotique). Le taux des plasmocytes médullaires est de 2 à 4 %.

Une amylose a pu être écartée dans chacune de ces deux observations.

2°) Cryoglobulinémie mixte I.g.A - I.g.G

L'immunoglobuline monoclonale est I.g.A kappa. Elle s'accompagne d'une augmentation importante des immunoglobulines I.g.G et I.g.M. Là encore, il n'existe pas d'arguments en faveur d'un myélome : pas de syndrome osseux, absence de protéinurie de Bence-Jones. Il existe une plasmocytose variable entre 2 et 8 % faite de plasmocytes d'aspect normal.

Actuellement, l'argument le plus fort pour rejeter un myélome est l'augmentation des immunoglobulines normales mais, sous chimiothérapie (entreprise en raison de la gravité des signes cutanés), on assiste à une diminution des I.g.G et des I.g.M alors que le taux de l'I.g.A (après une diminution initiale sous plasmaphérèses) reste stable et l'on peut craindre la survenue d'un myélome. Cependant dans une observation identique de cryoglobulinémie I.g.A - I.g.G, WINCHES-TER et KUNKEL ont observé la disparition de la cryoglobuline après une intervention sur les voies biliaires (résultats non publiés).

3°) Cryoglobulinémie I.g.M - I.g.G de type IV

18 observations restent en apparence "idiopathiques" en dépit des explorations pratiquées, et répétées en cours d'évolution.

Sans doute, s'agit-il ici d'un regroupement artificiel et hétérogène de malades différents ; ce groupe est en effet défini de manière négative : l'impossibilité même, en cours d'évolution de déceler une maladie associée.

Cependant, le recul moyen de 7 années (de 1 à 15 ans) est identique à celui du groupe des cryoglobulinémies avec maladies associées et autorise, au moins pour un temps, l'individualisation d'une forme essentielle. Les critères négatifs nécessaires à ce diagnostic sont, surtout initialement, fragiles.

L'examen clinique est le plus souvent normal, dans deux observations seulement fut notée une splénomégalie, toujours minime

ou intermittente.

L'examen hématologique fut normal dans ces 18 observations :

- le chiffre d'hémoglobine a toujours été supérieur à 12 grammes,
- la leucocytose comprise entre 3500 et 7 000 globules blancs avec une formule sanguine normale, en particulier, il ne fut pas noté de neutropénie absolue ni d'hyperlymphocytose,
- le chiffre des plaquettes est dans chacune de ces observations supérieur à 200 000,
- les myélogrammes n'apportent aucun argument en faveur d'une hémopathie lymphoïde, la biopsie médullaire, la lymphographie sont normales. Cependant, trois lymphographies prêtaient à discussion : chaque fois, existait une discrète hyperplasie des ganglions lombaires mais sans aspect pathologique piqueté ou lacunaire. Dans chacune de ces observations les contrôles radiologiques ultérieurs pratiqués plusieurs mois ou années après l'examen initial ne montraient pas d'anomalie (le recul chez ces malades étant de 4 à 6 ans).

Le taux de la cryoglobulinémie mixte I.g.M-I.g.G reste stable en cours d'évolution (entre 0,2 et 3,5 mg/ml). Elle s'accompagne d'une hypergammaglobulinémie modérée inférieure à 20 g/litre.

Dans ces observations, il existe fréquemment d'autres anomalies auto-immunes biologiques :

- les anticorps anti-nucléaires recherchés en immunofluorescence sont positifs à un titre égal ou supérieur au 1/10e, toujours inférieur au 1/100e, dans 6 observations,
- un test de Coombs de nature I.g.M est positif dans deux observations sans aucun signe d'hémolyse clinique.

Ces anomalies auto-immunes biologiques sont immuables en particulier ne s'est jamais démasquée une sérologie authentiquement lupique par exemple.

L'analyse de 4 observations qui se présentaient initialement comme une cryoglobulinémie idiopathique permet de souligner avec quelle prudence ce "diagnostic" doit être porté.

- . Observation n° 73 : tout en effet pouvait faire évoquer une cryoglobulinémie essentielle (purpura vasculaire évoluant depuis 4 ans, discrète hypergammaglobulinémie à 19 gr, examens clinique et hématologique normaux, lymphographie normale, cryoglobulinémie au taux de 1 mg/ml). Seule la survenue d'une anémie à 9 g d'hémoglobine fait répéter une biopsie médullaire qui montre l'existence d'une infiltration lymphoïde.

- Observation n° 33 : où un purpura vasculaire récent (6 mois) s'accompagnait d'une splénomégalie minime, d'une discrète thrombopénie à 120 000 plaquettes. Après 12 mois d'évolution survient un purpura thrombopénique grave entraînant le décès de la malade (hémorragie cérébrale). L'autopsie devait retrouver une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle.
- Observation n° 59 : les manifestations articulaires précèdent de plusieurs années l'apparition d'un purpura vasculaire : il existe une hypergammaglobulinémie importante (30 g/l), une thrombopénie modérée à 120 000. Le taux de la cryoglobuline est très faible mais augmente à deux examens successifs. Six mois après, une altération profonde de l'état général, une hépatosplénomégalie d'apparition brutale conduisaient à la découverte d'une histiocytaire lymphocytose rapidement évolutive.
- Observation n° 41 : une neutropénie absolue (1 500 polynucléaires neutrophiles avec 2 400 lymphocytes) est découverte lors d'un purpura vasculaire avec minime cryoglobuline. La biopsie médullaire et la lymphographie ne montrent pas d'infiltration lymphoïde. Une biopsie ganglionnaire axillaire portant sur un ganglion de très petit volume montrait une homogénéisation lymphocytaire monomorphe. L'interprétation de cette observation est difficile et l'on peut redouter l'évolution vers une hémopathie lymphoïde.

4°) Conclusion

Il est toujours malaisé d'affirmer qu'une cryoglobulinémie est idiopathique :

a - lorsqu'il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale, la discussion diagnostique, centrée sur l'éventualité d'un myélome ou d'une hémopathie lymphoïde, est identique que la protéine pathologique soit ou non cryoprécipitante.

b - Devant une cryoglobulinémie mixte, nous nous sommes efforcés de souligner les principaux éléments cliniques et hématologiques qui autorisent le diagnostic, parfois provisoire, de cryoglobulinémie mixte idiopathique. Mais aucun critère n'est formel et la survenue ultérieure d'une affection associée doit toujours être redoutée.

Il ne semble donc pas possible d'isoler une maladie autonome avec des critères diagnostiques et évolutifs homogènes.

c - Soulignons que jusqu'à présent une recherche systématique n'a jamais permis, du moins avec la technique utilisée dans le laboratoire, de retrouver une cryoglobulinémie dans plusieurs pools de sérums humains normaux.

Chez 50 sujets âgés de 20 à 60 ans et indemnes de toute affection évolutive, aucune cryoglobulinémie ne put être détectée.

Dans une série de 100 malades hospitalisés pour diverses affections chirurgicales traumatiques et âgés de plus de 60 ans, la fréquence d'une cryoglobuline est de 3 %. On sait que c'est dans ces conditions qu'une population témoin présente l'incidence la plus élevée d'auto-anticorps (5 % de facteurs rhumatoïdes) et d'anomalies qualitatives des immunoglobulines (3 % d'immunoglobulines monoclonales, soit une fréquence attendue de 0,15 % d'I.g.G ou I.g.A cryoprécipitante puisque 5 % des immunoglobulines myélomateuses sont cryoprécipitantes) (74).

E - CONSIDERATIONS ETIOPATHOGENIQUES

1°) Modèles expérimentaux

a - Certains modèles expérimentaux reflètent les corrélations observées entre le type immuno-chimique de la cryoglobulinémie (monoclonale pure ou mixte) et les différentes affections associées (prolifération lympho-plasmocytaire, maladie auto-immune ou maladies infectieuses, virales en particulier). Ils soulignent de plus l'intrication possible de ces différentes étiologies.

- Prolifération lymphoplasmocytaire : nous avons vu que les cryoglobulinémies monoclonales correspondaient vraisemblablement à des molécules normales mais que leur caractère physique particulier ne pouvait s'exprimer que lorsque leur concentration sérique était élevée : il est donc logique de les rencontrer au cours de proliférations lympho-plasmocytaires monoclonales. Que ces immunoglobulines monoclonales soient fréquemment des auto-anticorps reste difficile à expliquer (certaines proliférations clonales seraient "favorisées" (202)).
- Les affections auto-immunes sont rencontrées dans les cryoglobulinémies de type III ou IV. Elles s'accompagnent fréquemment d'autres auto-anticorps (254). La constellation d'anomalies auto-immunes cliniques et/ou biologiques observée chez les souris de race N Z B en est très proche. L'on note chez ces souris la survenue spontanée d'une anémie hémolytique, d'une hypergammaglobulinémie, d'un taux élevé d'anticorps anti-nucléaires et dans les 2/3 des cas d'une cryoglobulinémie.

L'on connaît de même l'existence d'anomalies auto-immunes cliniques ou biologiques dans les familles de malades atteints d'affection auto-immune (il peut exister une même maladie auto-immune familiale, une affection auto-immune différente (302), surtout d'autres anomalies biologiques : anticorps anti-nucléaires, fac-

teur rhumatoïde (304), ou même simple hypergammaglobulinémie familiale (93, 94, 104, 117, 130, 167, 205).

- Les cryoglobulinémies constatées au cours des hyperimmunisations peuvent servir de modèle expérimental aux cryoglobulinémies observées au cours d'infections virales en particulier :

L'hypergammaglobulinémie parfois considérable observée au cours d'hyperimmunisations s'accompagne fréquemment de l'apparition d'un facteur rhumatoïde, parfois d'une cryoglobuline. Il est vraisemblable que le facteur rhumatoïde est dirigé contre des déterminants antigéniques de la molécule anticorps démasqués lors de l'union antigène - anticorps. (Sinon une stimulation non spécifique de clones cellulaires entraînerait la synthèse "involontaire" d'auto-anticorps).

Dans la trypanosomiase expérimentale, on assiste à une augmentation très importante des gammaglobulines (I.g.M en particulier) la production d'un facteur rhumatoïde, une augmentation du titre des agglutinines froides sériques, parfois à l'apparition d'une cryoglobuline (139).

Ici lorsqu'existe un cryoprécipité, il est logique de penser qu'il comprend le complexe antigène - anticorps et le facteur rhumatoïde.

Parfois le cryoprécipité ne semble contenir que l'antigène et l'anticorps : Mc INTOSH immunise des lapins avec de l'albumine humaine. Chez ceux qui présentent une néphropathie, la découverte d'une cryoglobuline est fréquente : elle comprend des anticorps de lapin, du complément et l'antigène (albumine humaine) (184).

Il faut souligner que les cryoglobulinémies survenant au cours d'hyperimmunisation ou d'infections virales sont transitoires et chez l'homme n'ont pas eu d'effets pathogènes avec certitude (193, 279).

b - Mais la pathologie expérimentale animale a surtout le mérite de souligner l'intrication fréquente des différentes affections associées aux cryoglobulinémies.

- En effet, les cryoglobulinémies observées au cours d'hyperimmunisation ne sont que la traduction d'un phénomène auto-immun : le facteur rhumatoïde se fixe sur un complexe antigène - anticorps.

A l'inverse, certaines affections auto-immunes semblent secondaires chez l'animal à une infection virale et donc une immunisation prolongée : c'est l'exemple de la souris N Z B où le virus semble transmis verticalement.

- De même certaines hyperimmunisations peuvent entraîner l'apparition d'immunoglobulines monoclonales (= prolifération lymphoïde mono-

clonales (= prolifération lymphoïde monoclonale) comme le soulignent certaines expériences de DAVIE et KRAUSE : une stimulation streptococcique répétée chez des lapins provoque l'apparition d'une cryoglobuline comprenant en électrophorèse un pic rapide homogène et un second pic plus lent "moins homogène". Ce dernier possède une activité anticorps anti-streptococcique (dirigée précisément contre le ramnose). Le pic rapide ne possède pas cette activité mais coprécipite avec le complexe précédent (cryoprécipité) ; il n'existe pas d'activité antigammaglobuline dans le sérum et seul le complexe I.g.G ramnose peut coprécipiter le pic rapide. Les lapins étudiés par KRAUSE (stimulation particulière par un antigène polysaccharidique) ont une extraordinaire tendance à fabriquer un anticorps monoclonal (86).

- L'association maladie auto-immune et prolifération lymphoïde est présente chez le tiers environ des souris N Z B. Chez l'homme, on connaît la relative fréquence d'une hémopathie lymphoïde compliquant une affection auto-immune ou apparaissant dans la famille de ces malades, cette fréquence est significativement élevée (111, 282).

TALAL introduit chez certains malades (syndrome de Sjögren en particulier) le terme de pseudo-lymphomes afin de souligner le caractère parfois limité, spontanément réversible voire bénin de certaines proliférations lymphoïdes. Un très long recul semble nécessaire avant d'accepter cette hypothèse (272).

Enfin un petit nombre d'observations souligne la possible survenue d'une hémopathie aiguë (sarcome, leucémie aiguë) venant interrompre le cours d'une maladie auto-immune (31, 166, 209, 238, 301).

- Enfin ces 3 "étiologies" peuvent être réunies : la maladie virale de la souris N Z B s'accompagne constamment d'une maladie auto-immune et dans le tiers des cas d'une prolifération lympho-plasmocytaire. Chez l'homme, le rôle (?) d'un virus ("slow virus") est fréquemment suspecté dans certaines affections auto-immunes ou proliférations néoplasiques.

Au cours des syndromes de déficit immunitaire, la relative fréquence d'une affection auto-immune et/ou d'une prolifération lympho-réticulaire maligne est actuellement bien établie (300).

Ces exemples confirment l'importance des corrélations observées entre la constitution immuno-chimique des cryoglobulinémies et les différentes affections associées et soulignent la fréquente association en pathologie humaine (240) :

d'une prolifération lymphoïde
d'anomalies auto-immunes cliniques ou biologiques
d'un déficit immunitaire au sens très large de ce mot,
c'est-à-dire une réponse anormale à un stimulus antigénique donné.

On a pu souligner par exemple que certains malades atteints de lupus érythémateux, de syndrome de Sjögren avec macroglobulinémie ne répondaient à des stimuli antigéniques que par des anticorps d'une seule classe I.g.G ou I.g.M.

Rappelons ici les modifications très particulières des immunoglobulines sériques dans 3 de nos observations où la cryoglobuline apparaissait, de manière transitoire, au sein d'autres désordres : apparition d'une ou plusieurs immunoglobulines monoclonales, hypergammaglobulinémie diffuse ou hypogammaglobulinémie.

2°) Prédisposition génétique

Nous avons déjà envisagé les maladies auto-immunes familiales et le modèle de la souris NZB (constitution génétique précise).

KRAUSE a montré que, dans certaines conditions d'immunisation, la réponse anticorps était monoclonale chez certains lapins immunisés avec un antigène polysaccharidique et leurs descendants ont également une très forte incidence d'immunoglobulines monoclonales après immunisation.

Chez l'homme, l'existence de macroglobulinémies familiales a été établie (au sein d'une même famille la structure immuno-chimique de ces I.g.M est différente) (251).

3 observations de cryoglobulinémies familiales ont été rapportées dans la littérature (l'on conçoit qu'il s'agisse d'observations exceptionnelles et c'est le caractère cryoprécipitant de ces immunoglobulines monoclonales familiales qui est surprenant).

- SITOMER (260) chez un malade (cancer de la prostate) a découvert une cryoglobuline de constante de sédimentation 7 S et chez l'un de ses fils une cryoglobuline non identifiée.

- Une enfant de 15 ans atteinte d'une fibrose rétro-péritonéale (avec syndrome de Raynaud, hypergammaglobulinémie, taux significativement élevé d'anticorps anti-nucléaires) avait une soeur chez laquelle fut également découverte une cryoglobulinémie (non identifiée).

- BIRO retrouve chez deux frères une macrocryoglobuline (38).

F - CONCLUSION

L'étude, dans cette série, des maladies associées à une cryoglobuline permet de souligner :

1°) La fréquence des maladies lymphoïdes et les maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren en particulier)

2°) La corrélation nette entre le type immuno-chimique de la cryoglobuline et la maladie associée : c'est en effet dans les cryoglobulinémies monoclonales (type I, type II, type III) que l'on rencontre une hémopathie lymphoïde ou plasmocytaire dont la recherche doit donc être systématique et répétée à plusieurs reprises au cours de l'évolution puisque le caractère cryoprécipitant de l'immunoglobuline pathologique autorise un diagnostic clinique précoce, alors que les signes d'une hémopathie peuvent être encore très discrets.

A l'inverse, les maladies auto-immunes s'accompagnent plus volontiers d'une cryoglobulinémie mixte de type IV, de taux minime.

On peut ainsi souvent opposer le caractère polyclonal des cryoglobulinémies rencontrées au cours des affections auto-immunes aux cryoglobulinémies monoclonales rencontrées au cours des hémopathies lymphoïdes ou plasmocytaires témoignant alors de l'activité de synthèse d'une population cellulaire monoclonale.

3°) La fréquence de l'association maladie auto-immune et hémopathie lymphoïde présente dans 35 % des observations d'affections auto-immunes et où comme il était attendu la cryoglobulinémie est mixte à anticorps monoclonal (type III).

4°) Cependant, il reste un groupe de cryoglobulinémies idiopathiques :

a - cryoglobulinémie monoclonale posant les mêmes problèmes étiologiques que les gammopathies bénignes mais où la possibilité d'accidents graves liés à la cryoglobuline peut exiger un traitement actif.

b - cryoglobulinémie mixte polyclonale "idiopathique" où la survenue ultérieure d'une affection auto-immune ou lymphoïde reste possible exigeant donc une surveillance rigoureuse.

L'étude des symptômes rencontrés au cours des cryoglobulinémies (symptomatologie "d'aval") et celles des maladies associées (symptomatologie "d'amont") permet donc des corrélations nettes avec le type immuno-chimique de la cryoglobuline, et doivent permettre de dégager les règles de surveillance et de traitement chez ces malades.

V

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Le pronostic comme le traitement des cryoglobulinémies doivent tenir compte à la fois de l'affection associée, de la fréquence et de la nature des accidents liés à la cryoglobuline. Nous avons vu que le type immuno-chimique de la cryoglobuline permet souvent de prévoir la nature et la gravité des accidents secondaires à la cryoglobuline, mais aussi d'orienter l'enquête étiologique.

A - PRONOSTIC ET AFFECTIONS ASSOCIEES

Il se pose dans deux ordres de circonstances : parfois le diagnostic de l'affection associée est certain et le pronostic fonction de la précocité du diagnostic. Ailleurs, les examens pratiqués lors de la découverte d'une cryoglobulinémie sont d'interprétation difficile.

1°) L'affection associée à la cryoglobuline comporte sa gravité propre : pronostic d'un myélome, d'une macroglobulinémie, d'une affection auto-immune telle un lupus érythémateux disséminé. Cependant une cryoglobulinémie constitue le témoin précoce d'une prolifération lymphoïde ou d'un état auto-immun qui serait sinon resté muet cliniquement pendant un temps indéterminé : le diagnostic et le traitement plus précoces ainsi autorisés par la présence d'une cryoglobuline permettent probablement d'améliorer le pronostic de l'affection associée.

2°) Plus exceptionnellement les examens pratiqués dans le bilan d'une cryoglobulinémie soit initialement, soit en cours d'évolution, sont d'interprétation plus difficile :

a - Certaines proliférations lymphoïdes limitées que nous avons déjà évoquées peuvent être interprétées comme le stade initial d'une hémopathie lymphoïde, mais aussi comme la prolifération lymphoplasmo-cytaire dont on connaît la fréquence au cours des maladies auto-immunes et dont le pronostic et le traitement sont différents de celui d'une hémopathie lymphoïde.

b - Les anomalies biologiques auto-immunes sont fréquentes au cours des cryoglobulinémies mixtes : le plus souvent, leur signification est bénigne, peu différente de celle de la cryoglobuline elle-même : test de Coombs positif sans hémolyse clinique, taux discrètement élevé d'anticorps anti-nucléaires, etc ...

Cependant, la survenue en cours d'évolution d'une maladie auto-immune clinique ou biologique (syndrome de Sjögren en particulier) reste possible et mérite une surveillance attentive.

Trois observations soulignent la méfiance nécessaire dans l'interprétation de ces symptômes :

- Observation n° 33 : initialement la maladie est révélée par un discret purpura vasculaire, un syndrome de Raynaud. L'examen clinique est normal en dehors d'une très discrète splénomégalie, l'examen hématologique révèle inconstamment une thrombopénie à 100 000. Six mois après survient un purpura thrombopénique aigu qui devait entraîner le décès (hémorragie cérébrale).
- Observation n° 59 : chez ce malade existe depuis de nombreuses années des douleurs articulaires diffuses ; l'examen clinique est normal mais l'on découvre de nombreuses anomalies auto-immunes biologiques : cryoglobulinémie mixte, hypergammaglobulinémie importante et diffuse, tests de Latex et de Waaler-Rose positifs, anticorps anti-nucléaires au 1/100e en immunofluorescence et également une discrète leucopénie, une thrombopénie minime. Le myélogramme, la biopsie médullaire étaient normaux. Quelques mois après était découverte une hépatosplénomégalie importante et les examens hématologiques devaient conduire au diagnostic d'histio-lymphocytose dont l'évolution allait être rapidement mortelle.
- Dans l'observation n° 36 : un purpura vasculaire évolue depuis 4 ans lorsque la malade est examinée pour la première fois. Cliniquement existe une discrète splénomégalie, et un petit ganglion axillaire droit. L'examen hématologique est normal (myélogramme, spléno-gramme, lymphographie, biopsie ganglionnaire, biopsie médullaire). Il existe une cryoglobulinémie mixte de type III, le taux de l'I.g.M étant de 5 mg par ml. Un an après, il existe une macroglobulinémie évidente : adénopathies superficielles, hépatosplénomégalie. La prolifération lymphoïde est diffuse et confirmée par lymphographie, biopsie hépatique, biopsie médullaire, myélogramme. Le taux de l'I.g.M monoclonale est alors de 20 g/litre.

Cependant le pronostic de l'affection associée peut être modifié par la présence d'une cryoglobuliné qui fait redouter de nouvelles complications dominées par les accidents rénaux ou neurologiques parfois responsables du décès alors même que la maladie associée avait un pronostic favorable.

B - PRONOSTIC DES ACCIDENTS LIES A LA CRYOGLOBULINE

Il peut être illustré :

- par la fréquence et la cause du décès dans ces 73 observations,
- par la fréquence de complications graves liées à la cryoglobulinémie,
- par la fréquence des manifestations cliniques chroniques n'engageant pas le pronostic vital mais réellement invalidantes.

1°) Malades décédés

Causes du décès CG	Maladies associées	Complica- tions liées à la C.G.	Divers	Pourcenta- ge global
Type I	4	1	0	50
Type II	0	1	3	40
Type III	5	2	3	45
Type IV	6	1	2	25
Total	15	5	8	38

La fréquence des décès observés dans les cryoglobulinémies de types I, II et III s'explique aisément par la nature de l'affection étiologique : hémopathie lymphoïde ou plasmocytaire. Dans quatre de ces observations cependant, la cryoglobuline était directement responsable du décès (3 néphropathies glomérulaires, 1 infarctus de l'intestin grêle par thrombose de l'artère mésentérique).

De surcroît dans 8 des 23 observations où le décès ne semble pas directement secondaire à la présence de la cryoglobuline, celle-ci avait entraîné de graves accidents rénaux ou neurologiques qui parfois ont favorisé l'issue fatale.

2°) Complications graves

CG \ Accident	Rein.	Neuro.	Cut.	Vasculaire
Type I	2	1	4	1
Type II	1	0	1	0
Type III	7	0	4	0
Type IV	4	6	0	0
Total	14	7	9	1

Certaines complications étant présentes chez le même malade, ce sont 28 malades qui présentèrent ces complications majeures. 13 malades sont décédés, 5 fois en raison d'un accident lié à la cryoglobulinémie.

a - Accidents cutanés ou vaso-moteurs (nécroses, gangrène, syndrome de Raynaud grave)

Ils furent toujours précédés durant 1 à 4 ans de minimes signes cutanés (purpura) ou vaso-moteurs (acrocyanoose ou syndrome de Raynaud) assez discrets pour ne pas avoir motivé de consultation médicale. Ils sont donc toujours contemporains de la découverte de la cryoglobuline.

Leur pronostic est favorable sous réserve cependant d'un traitement actif et efficace, et lorsqu'il n'existe pas d'autres complications viscérales associées.

b - Accidents rénaux

La gravité des néphropathies glomérulaires secondaires aux cryoglobulinémies exige :

- un bilan rénal initial très complet. Certaines atteintes rénales (en particulier les néphropathies avec thrombis intra-capillaires observées dans les cryoglobulinémies de type I, II ou III) peuvent être muettes cliniquement ou ne se traduire que par une discrète diminution des clearances rénales. Ultérieurement, des accidents anuriques sont survenus dans trois de nos observations soulignant l'intérêt d'une biopsie rénale précoce.

- Une surveillance régulière, en particulier protéinurie, hématurie microscopique, mais aussi clearance rénale.

c - Accidents neurologiques

Leur mécanisme probable (lésions ischiémiques) explique que leur survenue soit parfois déroutante :

- parfois révélatrice et seule une recherche systématique ou un discret purpura vasculaire permettent la découverte de la cryoglobuline,
- aggravation brutale parfois d'une neuropathie sensitive ancienne.

Chez quatre de nos malades, l'atteinte initiale (tronculaire dans 3 cas, polynévrite distale dans le 4ème) fut suivie en quelques semaines d'une autre localisation neurologique ou de l'extension de l'atteinte initiale.

Exceptionnellement, l'apparition ou une recrudescence des signes cutanés ou vaso-moteurs précédaient l'atteinte neurologique.

3°) Manifestations chroniques invalidantes des cryoglobulinémies

Ici le pronostic vital n'est pas menacé. Cependant nous voulons isoler 15 observations de cryoglobulinémies mixtes appartenant essentiellement au type IV (11 observations) où l'intensité et la fréquence des poussées purpuriques, du syndrome articulaire ou des douleurs constituaient pour le malade un lourd handicap social ou professionnel.

Deux malades ont dû changer de profession, trois autres ont arrêté leur activité.

C - TRAITEMENT

1°) Méthodes

Les mesures thérapeutiques principales sont :

- les plasmaphérèses, traitement symptomatique des accidents graves,
- chimiothérapie d'une affection maligne,
- les médicaments à visée anti-inflammatoires et dits immuno-suppresseurs.

a - Plasmaphérèses

Elles ne posent aucun problème technique lorsque la température de précipitation de la cryoglobuline n'est pas très élevée et que la viscosité sanguine à la température de la pièce permet un prélèvement simple. Ailleurs, il est nécessaire de prendre des précautions : recueil du sang dans un flacon laissé à 37° et maintien du matériel de prélèvement à 37° (compresses humidifiées et régulièrement renouvelées).

La séparation du plasma et des globules rouges doit s'effectuer à une température supérieure à la température maximale de précipitation de la cryoglobuline, il n'est pas exceptionnel d'observer une séparation incorrecte ou une hémolyse ne permettant pas de réinjecter au malade le concentré globulaire lorsque la température maximale de précipitation de la cryoglobuline est très élevée.

b - Chimiothérapie

- Lorsqu'il existe une prolifération lympho-plasmocytaire, l'Alkérân dans les myélomes ou le Chloraminophène dans les macroglobulinémies ont été utilisés en respectant la posologie et la surveillance habituelle.

- Médicaments anti-inflammatoires et/ou immuno-suppresseurs :

La nature auto-immune des cryoglobulinémies mixtes, la fréquence d'une maladie auto-immune associée amènent fréquemment à discuter l'emploi :

. des corticoïdes,

. des anti-paludéens de synthèse qui, théoriquement, permettent de diminuer la réaction inflammatoire (action sur les membranes cellulaires, sur le DNA ?)

. du Chloraminophène choisi, le plus souvent en raison de sa tolérance hématologique habituellement excellente. Son action peut, théoriquement, se situer à deux niveaux :

- action cytolytique dont on espère une diminution de la synthèse des anticorps nocifs (mais il n'a jamais été démontré qu'il permet de modifier une synthèse d'anticorps déjà établie lorsqu'ils sont prescrits)
action anti-inflammatoire par le blocage des différents stades de la réaction inflammatoire.

Les bases théoriques de l'indication de ces médicaments sont donc encore incertaines, parfois paradoxales puisqu'ils sont souvent susceptibles de contrarier l'épuration par le système réticulo-endothélial de complexes immuns circulants.

Ces médicaments enfin ont leurs complications propres :

leur emploi s'accompagne d'une diminution des défenses cellulaires et humorales de l'organisme. Aussi lorsque le pronostic vital n'est pas en jeu leur indication doit-elle être longuement discutée.

c - Agents dépolymérisants (43, 152) :

L'expérience clinique décevante au cours des macroglobulinémies explique qu'ils furent ici peu utilisés : dans une observation nous avons utilisé pendant 15 jours de fortes doses de Pénicilline.

2°) Indications et résultats :

L'indication thérapeutique est fonction :

- de l'existence d'accidents cliniques graves exigeant un traitement urgent
- de l'affection associée.

a - Complications graves

Le traitement est alors symptomatique (plasmaphérèses permettant d'éviter les accidents irréversibles et d'attendre qu'un traitement étiologique (chimiothérapie) soit efficace.

Il est nécessaire de pratiquer pendant 10 à 15 jours des plasmaphérèses quotidiennes, soustrayant environ 4 à 600 cc de plasma, qui permettent le plus souvent d'obtenir une réduction appréciable du taux de la cryoglobuline. (En effet, habituellement celui-ci est élevé et il existe une immunoglobuline monoclonale).

Selon les résultats cliniques, des plasmaphérèses bi-hebdomadaires sont alors indiquées en attendant que la chimiothérapie soit efficace (Alkérane ou Chloraminophène selon le type de l'immunoglobuline monoclonale ou de la prolifération lymphoïde ou plasmocytaire).

Dans 8 observations, ce schéma thérapeutique a été suivi :

- Dans 3 observations (cryoglobulinémie de types I, II et III) où existaient des signes cutanés et vaso-moteurs graves, les résultats sont spectaculaires et la symptomatologie clinique disparaît : par exemple, dans l'observation n° 34, en trois semaines, apparaît une symptomatologie grave : érythrocyanose des extrémités, syndrome de Raynaud grave, purpura nécrotique. Un mois après, la malade pouvait affronter un hiver froid et il ne persistait qu'un discret syndrome de Raynaud et quelques poussées de purpura pétéchiial.
- Dans 3 autres observations, une insuffisance rénale anurique nécessite des plasmaphérèses (dans une observation une exsanguino-transfusion),

une chimiothérapie et un traitement palliatif de l'insuffisance rénale (dialyse péritonéale, sans doute elle aussi susceptible de diminuer le taux de la cryoglobuline, ou rein artificiel).

L'anurie fut réversible dans ces 3 observations, avec reprise de la diurèse entre le second et le dixième jour. La clearance de la créatinine après l'accident anurique était de 30 à 40 ml par minute.

Une malade qui ne suivit pas de traitement d'entretien présentait un mois après un nouvel épisode anurique mortel.

La lésion anatomique était deux fois des thrombis intracapillaires (observation n° 26) associés dans une observation à des lésions prolifératives (observation n° 3) dans la dernière observation une néphropathie proliférative pure (observation n° 38).

- Dans deux observations enfin, ce traitement fut inefficace : dans l'observation n° 6, une série de plasmaphérèses, courte il est vrai, (6 plasmaphérèses, chimiothérapie par l'Alkérane) n'empêcha pas la survenue d'une thrombose mésentérique.
- Dans l'observation n° 4 où il existait une symptomatologie cutanée grave et une polyradiculo-névrite : 16 plasmaphérèses et un traitement par l'Alkérane permirent une amélioration nette (disparition des signes vaso-moteurs, amélioration de la neuropathie) mais éphémère : 3 mois après en effet en dépit de plasmaphérèses hebdomadaires d'entretien et d'une chimiothérapie, une rechute fut insensible au traitement.

Ainsi, ces complications majeures nécessitent-elles un traitement particulièrement urgent ; en leur absence les indications thérapeutiques sont variables suivant la maladie associée.

b - Myélomes

- Cryoglobulinémies asymptomatiques :

Il est bien entendu nécessaire de pratiquer un examen approfondi afin d'être certain que la cryoglobuline n'a pas entraîné de lésions viscérales, cependant, ces complications sont exceptionnelles lorsqu'il n'existe pas de signes cutanés ou vaso-moteurs aussi discrets soient-ils. Une chimiothérapie (Alkérane en règle) est débutée. La surveillance précise du taux de la cryoglobuline, de la fonction rénale est indispensable.

- Cryoglobulinémie I.g.G symptomatique :

Une chimiothérapie est nécessaire (Alkérán) précédée ou non de plasmaphérèses selon la gravité du tableau initial.

Le taux de la cryoglobuline, l'intensité des signes cliniques sont les deux éléments de la surveillance.

L'observation n° 2 est très démonstrative : un myélome I.g.G lambda est diagnostiqué 4 ans après l'apparition d'un syndrome de Raynaud grave, de nécroses cutanées. Le taux de la cryoglobuline est de 15 grammes par litre. Six mois après le début du traitement (Alkérán seul), le syndrome de Raynaud et les signes cutanés ont disparu, le malade peut reprendre l'hiver suivant son travail sur un chantier de l'Est de la France.

Six ans après, le taux de la cryoglobuline est de 0,5 gr par litre et il n'existe pas le moindre signe clinique au froid.

c - Hémopathie lymphoïde et réticulo-sarcomes

L'attitude clinique est identique : quel que soit le tableau clinique, l'importance du taux de la cryoglobuline (qu'il existe ou non une immunoglobuline monoclonale) ou de l'infiltration lymphoïde un traitement actif est nécessaire. Rappelons que c'est dans le groupe des cryoglobulinémies mixtes avec anticorps monoclonal que la cryoglobuline est le plus souvent symptomatique et que les complications rénales sont les plus fréquentes.

Seules cinq observations bénéficient d'un recul thérapeutique suffisant (1 à 4 ans).

- Dans deux observations, l'amélioration est nette : disparition du syndrome de Raynaud et de la cryoglobuline dans l'observation n° 20 (polychimiothérapie). Et dans l'observation n° 42, diminution très appréciable de la fréquence et de l'étendue des poussées purpuriques sous Chloraminophène.
- Dans deux observations, le Chloraminophène n'entraîne aucune amélioration des signes cutanés (observations n° 24 et 73).
- Dans une observation, le taux de la cryoglobuline diminue de 50%, alors que les signes cliniques, très discrets, ne se modifient pas (observation n° 22).

d - Maladies auto-immunes associées

La cryoglobulinémie n'est pas seulement un stigmate auto-immun supplémentaire mais ajoute un risque, rénal, en particulier.

Lorsque le traitement de la maladie auto-immune est nécessairement actif (lupus érythémateux, périartérite noueuse), la présence d'une cryoglobuline ne modifie pas, bien entendu, l'attitude thérapeutique habituelle (dans une observation de lupus érythémateux, la cryoglobuline a disparu au 6ème mois alors que le syndrome de Raynaud présent initialement s'atténuait (observation n° 39). Dans deux autres observations, au cours d'une périartérite noueuse (observation n° 43) et d'un syndrome de Sjögren (observation n° 44), la fièvre, les signes cutanés, articulaires nécessitaient une corticothérapie au long cours qui permettait une amélioration de ces symptômes alors que le taux de la cryoglobuline n'était pas modifié.

Lorsque l'affection associée est quiescente (arthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, anémie hémolytique en dehors des poussées), la présence d'une cryoglobulinémie mixte symptomatique (d'autant que son taux est élevé ou que l'anticorps anti-immunoglobuline est monoclonal) nous semble une indication des médicaments anti-inflammatoires (Hydroxy-Chloroquine) ou immuno-suppresseurs (Chloraminophène).

Lorsqu'il existe une atteinte rénale, l'indication paraît formelle sur le plan théorique. Cependant, il n'existe aucune preuve que le cours de la néphropathie ait pu être modifié dans le cas précis des cryoglobulinémies mixtes.

- Dans deux observations, ce traitement permet une amélioration appréciable des signes cutanés, une atteinte rénale fut régressive sans que l'on puisse établir des relations évidentes avec le traitement.
- Dans trois observations, les signes cutanés et vaso-moteurs ne furent aucunement modifiés par ce traitement.
- Dans l'observation n° 56, la 6-Mercapto-Purine ne modifiait pas l'évolution sévère d'une glomérulonéphrite endo-capillaire diffuse.

e - Cryoglobulinémies idiopathiques

- Gammopathie bénigne monoclonale :

Lorsque la cryoglobulinémie est symptomatique, une chimiothérapie (Alkérane) est indispensable. L'indication des plasmaphérèses dépend de la sévérité des symptômes.

Lorsque la cryoglobulinémie est asymptomatique, une surveillance très régulière est indispensable et elle a un double but :

- dépister le moindre symptôme au froid qui conduirait à une décision thérapeutique (chimiothérapie) en raison de la gravité des complications viscérales observées dans ce type de cryoglobuline.

- vérifier bien entendu qu'aucun signe de myélome n'apparaît.

- Dans les cryoglobulinémies mixtes, les indications thérapeutiques doivent tenir compte de différents éléments :

. rien ne prouve qu'un traitement précoce longtemps poursuivi soit susceptible de prévenir l'apparition de complications rénales ou neurologiques.

. il s'agit d'une affection chronique, les immuno-suppresseurs au long cours ne sont pas alors dénués de risques.

. Enfin, les cryoglobulinémies mixtes "idiopathiques" ont habituellement un pronostic favorable et les accidents iatrogéniques en seront d'autant plus regrettables.

Plusieurs attitudes sont donc possibles :

- l'abstention thérapeutique lorsque les poussées purpuriques sont espacées, le syndrome articulaire douloureux discret. Et alors des précautions de bon sens peuvent suffire : repos allongé lors des poussées purpuriques, protection contre le froid.
- Dérivés de la Chloroquine : ils améliorent souvent le syndrome douloureux, les arthralgies en particulier ; ils sont plus rarement efficaces sur le purpura (une observation sur trois). Une surveillance ophtalmologique (électro-rétinogramme) est nécessaire tous les 6 mois.
- Chimiothérapie immuno-suppressive (Chloraminophène) lorsque l'intensité des signes cliniques l'exige ou qu'il existe de nombreuses anomalies auto-immunes biologiques a fortiori une prolifération lymphoïde "limitée".

Le chloraminophène fut utilisé dans cinq observations avec un recul suffisant et entraîna une nette amélioration clinique dans deux observations.

Certains de nos malades avaient suivi de multiples traitements, en particulier :

- des dérivés corticoïdes qui soulagent toujours un syndrome douloureux, exceptionnellement le purpura (dans 3 observations, il était plutôt aggravé). Un traitement au long cours ne peut être envisagé.
- Pénicillamine (une observation de cryoglobulinémie de type IV) sans résultat appréciable. Nous avons dans une observation utilisé de fortes doses de Pénicilline sans amélioration du purpura.
- Dans une observation, les anti-histaminiques ont amélioré les signes cliniques.

Ces difficultés thérapeutiques sont également rencontrées dans les observations de la littérature, cependant :

- les plasmaphérèses ont toujours eu un effet bénéfique dans les observations de myélome ou de macroglobulinémie, ou lorsque le taux de la cryoglobuline était élevé : KOLER en particulier souligne l'amélioration d'une insuffisance respiratoire et la correction d'anomalies de l'hémostase (158).
- VOLPE (290), RAIK (230) soulignent une nette amélioration de leurs malades par les corticoïdes.
- Ceux-ci furent souvent employés lorsque la cryoglobulinémie est associée à une maladie auto-immune et leur efficacité, comme dans notre expérience, est fort variable sur les signes secondaires à la cryoglobuline.

OBSERVATIONS

1°) CRYOGLOBULINEMIES DE TYPE I

OBSERVATION N° 1 -

Monsieur ABR ..., né en 1911.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Celle-ci débute par des douleurs cervicales, puis un syndrome radiculaire C5 (épaule droite).

Les examens pratiqués permettent le diagnostic de maladie de Kahler.

En effet :

EXAMEN CLINIQUE retrouve une discrète splénomégalie, une hépatomégalie de 20 cm sur la ligne mamelonnaire. Rien n'évoque une cryoglobulinémie.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES : G.R. : 3.300.000 - Hb : 11 g - G.B. : 8.400 - PN : 50 % - PE : 1 % - L : 44 % - Plaquettes : 200.000.

Le myélogramme retrouve 20 % de lymphocytes et 15 % environ de cellules plasmocytaires. La lymphographie est anormale.

La biopsie médullaire confirme la prolifération plasmocytaire.

EXAMENS IMMUNO-CHIMIQUES : PT : 130 g - l'électrophorèse sur papier révèle l'existence d'un très important pic étroit, de 50 g/l. La cryoglobulinémie est également importante d'environ 30 g/l, comportant uniquement une immunoglobuline monoclonale Ig G kappa. La température maximale de précipitation est de 28°

EXAMENS IMMUNOLOGIQUES : le test du Latex est négatif, le test de Waaler-Rose est également négatif. Test de Coombs : négatif ; absence d'anticorps anti-nucléaires en immunofluorescence.

FONCTION RENALE : Celle-ci est normale : la clearance de la créatinine est de 100 ml/mn, il n'existe pas d'hématurie microscopique, mais une discrète protéinurie de 0,10 mg/mn qui apparaît diffuse sur l'électrophorèse sans protéinurie de Bence-Jones.

EXAMENS DIVERS : Les radios squelettiques confirment l'existence d'images lacunaires au niveau du crâne et de la 5ème vertèbre cervicale. Le fond d'oeil est normal.

CONCLUSION : Myélome Ig G kappa. Cryoglobulinémie très importante sans aucun signe clinique. Une chimiothérapie par l'Alkeran a été débutée.

OBSERVATION N° 2 -

Monsieur BEN ..., né en 1933 en Algérie.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Chez cet homme exempt d'antécédents pathologiques, apparition en 1962 d'une érythrocyanose touchant le tiers inférieur des deux jambes, parfois accompagnée d'œdèmes discrets, surtout, lors des périodes hivernales, d'engelures touchant les mains, les pieds et aussi les oreilles et le nez, très longues à cicatriser. En 1963, apparition d'un syndrome de RAYNAUD franc, touchant les deux mains, enfin en décembre 1964, il est hospitalisé dans le service du Professeur BOLLGERT à l'hôpital Saint-Louis pour de nouvelles lésions nécrotiques touchant électivement les oreilles.

Cliniquement, existent des lésions cutanées : érythrocyanose des mains et des pieds, dermite ocre des chevilles, hippocratisme digital.

L'examen clinique retrouve en outre des râles de bronchite et un état subfébrile autour de 38°.

Les aires ganglionnaires, le foie et la rate sont normaux.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : Numération : G.R. : 3.700.000 - HB : 12 g - Ht : 38 % - G.B. : 5.000 - PN : 75 % - PE : 2 % - L : 23 % - Plaquettes : 220.000
Myélogramme : 24 % en moyenne de plasmocytes en divers territoires.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : Il existe un pic sérique sur l'électrophorèse en gélose et une immuno-globuline pathologique Ig G Lambda en immuno-électrophorèse. La cryoglobuline atteint 15 g par litre, elle apparaît constituée également de Ig G Sa température initiale de précipitation est de 35°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Le test de Coombs est négatif : Waaler Rose : négatif ; Latex : négatif.

FONCTION RENALE : Il existe une protéinurie à 0,8 mg par minute (protéines de BENICE-JONES). Calcémie normale. Clearance de la créatinine : 100 ml/minute.

EXPLORATIONS DIVERSES : Les radiographies squelettiques retrouvent une ostéoporose diffuse avec de nombreuses microgéodes disséminées à l'ensemble du squelette. La recherche d'une amylose (biopsie rectale) est négative.

EVOLUTION : Depuis le mois d'avril 1965, Mr B ... prend 2 mg d'Alkérane chaque jour. Ce traitement est bien supporté sur le plan hématologique ; cliniquement il persiste quelques douleurs osseuses lombaires et à la pression sternocostale mais après 6 mois passés dans l'est de la France et un temps froid, en décembre 1965, l'on constate une amélioration considérable des signes cutanés : le syndrome de Raynaud a pratiquement disparu, seuls les doigts restent un peu violacés. Il existe sur le myélogramme 2 à 3 % de plasmocytes, les protides totaux sont à 80 g par litre, le pic anormal est égal à 16 g par litre ; le traitement est poursuivi d'une manière identique : 1 comprimé tous les 2 jours d'Alkézan.

En septembre 1966, après une "blessure", apparition d'une ulcération de la jambe droite, ulcère torpide mesurant 2 cm sur 1,5 cm situé au tiers moyen de la face externe de la jambe droite, il s'accompagne d'une plaque érythémato-squameuse sus-malléolaire, cet ulcère attendra 3 mois avant une cicatrisation complète. La cryoglobuline est, en septembre 1966, de 2,3 mg par ml.

En juin 1967, l'état général est excellent, il n'existe aucune manifestation cutanée. Le traitement est inchangé (Alkéran : 2 mg tous les deux jours), il existe 1 % de plasmocytes sur le myélogramme et la cryoglobuline ne mesure plus que 400 gamma par ml.

CONCLUSION : Maladie de Kahler atteignant un homme jeune, révélée par les signes cutanés liés à une cryoglobulinémie. Evolution favorable sous chimiothérapie, de l'état clinique, des lésions osseuses mais aussi amélioration biologique avec diminution du taux de la cryoglobuline qui n'est après 2 ans que le 1/10e du taux initial. Parallèlement, les manifestations cliniques se sont espacées ou ont totalement disparu.

OBSERVATION N° 3 -

Madame BOU ..., née en 1930.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition durant l'hiver 1966-1967 d'une érythrocytose du visage, de dysesthésies des doigts sans syndrome de Raynaud vrai. En mai 1967, une altération de l'état général conduit à la découverte d'une insuffisance rénale. Mme B ... est alors hospitalisée dans le service du Professeur RICHET * : il s'agit d'une malade amaigrie, asthénique, pâle. La tension artérielle est à 13-7, il n'existe pas d'oedèmes, les aires ganglionnaires sont libres, le foie et la rate ne sont point palpés.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.500.000 - G.B. : 8.600 - PN : 60 % - L : 20 % - Plaquettes : 240.000 - Myélogramme : 5 % de lymphocytes, 1 % de plasmocytes. Biopsie médullaire : normale - Lymphographie : sans anomalie.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : PT : 61 g/l (albumine 32 g/l), il existe un pic électrophorétique étroit d'environ 8 à 10 g par l. En immuno-électrophorèse, il correspond à une IgG kappa. La cryoglobuline est IgG kappa pure ; son taux est de 5 mg/ml ; sa température initiale de précipitation est de 32°. L'ultracentrifugation analytique du sérum révèle 7 % de constituants 7S, 1 % de constituants 19S. La viscosité est normale.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : négatif - Waaler-Rose : négatif. Recherche de cellules LE : négative. Il n'existe pas d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence. Le taux des anti-streptolysines est à 240 unités. Le taux du complément est à plusieurs reprises normal. Test de Coombs : négatif.

FONCTION RENALE : Il existe une insuffisance rénale : urée sanguine : 1 g 50 - créatinine : 28 mg/ml - clearance de la créatinine : 35 ml/mn - l'urographie intraveineuse est normale. Une biopsie rénale montre de très volumineux dépôts endomembraneux, une prolifération endo-capillaire très franche avec nombreux polynucléaires neutrophiles, la présence de cristaux dans les cellules endothéliales. Les vaisseaux sont normaux.

En microscopie électronique, ces dépôts sont inter membrano-endothéliaux. En immunofluorescence, les dépôts sont très nettement positifs avec le sérum anti IgG. Le sérum anti B₁C est faiblement positif au niveau de la membrane basale, parfois au niveau des dépôts.

* Nous remercions le Professeur RICHET et le Professeur Agrégé MERY d'avoir bien voulu nous confier cette observation.

EXPLORATIONS DIVERSES : Radiographies squelettiques : normales - Fond d'oeil : normal ; il n'existe pas de syndrome de Sjögren.

Au total : insuffisance rénale sévère, aspect de glomérulo-néphrite proliférative endo-capillaire avec gros dépôts sous endothéliaux. Ig G globuline pathologique sans myélome décelable.

EVOLUTION : En juillet 1967, un traitement par l'Alkérane est débuté : 2 mg un jour sur deux. Celui-ci est bien supporté et sera poursuivi ultérieurement sans modification. En octobre 1967, survenue d'une oligo-anurie. Mme B ... est alors réhospitalisée dans le service du Professeur RICHET : une dialyse péritonéale est instituée pendant 48 h, permettant une reprise de la diurèse. Lors de sa sortie, il persiste une protéinurie à 0,8 mg/mn, une hématurie microscopique modérée.

En mai 1969, l'insuffisance rénale s'aggrave, il existe en effet un syndrome néphrotique marqué par une protéinurie à 10 g par 24 h, les protides totaux sont à 55 g/l, (albuminémie 28 g/l) ; l'hématurie microscopique persiste. De nouveaux examens hématologiques sont pratiqués, mais les différents myélogrammes, une nouvelle biopsie médullaire, de nouvelles radiographies squelettiques ne recueillent aucun argument en faveur d'un myélome.

De nouvelles biopsies rénales ont été pratiquées : si en octobre 1968 l'on n'observait plus de dépôts, en 1969 puis en 1970, une image histologique analogue à la biopsie de 1967 est retrouvée.

CONCLUSION : Glomérulo-néphrite proliférative, avec thrombi intra-capillaire. re. Ig G monoclonale sans évidence actuelle de myélome.

OBSERVATION N° 4 -

Monsieur CAC ..., né en 1929.

Découverte en octobre 1966 chez un homme de 37 ans d'un myélome avec cryoglobulinémie.

ANTECEDENTS : En 1938, 1941, 1944, trois crises de rhumatisme articulaire aigu n'ayant pas laissé de séquelles cardiaques.

En 1953, adénite cervicale tuberculeuse fistulisée traitée chirurgicalement. Manifestations allergiques : eczéma fréquent, rhinite atrophique, intolérance à la xylocaine.

HISTOIRE DE LA MALADIE : 1960, apparition de paresthésies touchant les deux membres inférieurs prédominant au niveau du tiers inférieur des jambes et aux pieds. A cette date également, Monsieur C ... remarque que des plaies très minimes cicatrisent très difficilement et sont anormalement hémorragiques.

1965, apparition d'un syndrome de Raynaud bilatéral des membres supérieurs, très franc et majoré par le froid.

En janvier 1966, apparition d'un purpura punctiforme des deux chevilles, puis dans les mois qui suivent de malaises mal définis avec vertiges et ascensions thermiques à 40° ; plusieurs de ces poussées fébriles s'accompagnent d'un purpura nécrotique, ces signes restent d'interprétation très difficile.

Le 21 octobre 1966, Monsieur C ... est hospitalisé dans le service du Professeur CROIZAT, à Lyon. Le diagnostic de myélome est alors porté : il existait un pic Ig G, cryoprécipitant, une infiltration plasmocytaire de la moelle (40 % de plasmocytes). Les radiographies squelettiques étaient normales. Le traitement entrepris comprend : Alkeran : 10 mg par jour, une semaine sur deux, pendant 3 mois puis : 5 mg par jour une semaine sur deux, les trois mois suivants et de la Prednisone : 30 mg par jour. Ce traitement n'améliore pas les signes cutanés, l'état du malade s'aggrave (asthénie persistante, amaigrissement) et Monsieur C ... est hospitalisé le 23 avril 1967 dans le service du Professeur Jean BERNARD.

Cliniquement, il existe ; un purpura de l'abdomen, de la face externe des bras ; au niveau des membres inférieurs, ce purpura est nécrotique, pétéchiail ; de petits éléments nécrotiques au niveau des oreilles et du nez ; un livedo racemosa des membres inférieurs ; enfin, de très minimes oedèmes des membres inférieurs, alors que les doigts, des chevilles en particulier, qui existent depuis 2 ou 3 ans se sont légèrement accentuées.

Enfin il existe une splénomégalie modérée, l'examen neurologique est strictement normal.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.000.000 - HB : 13 g - Ht : 40 % - G.B. : 6.000 - PN : 75 % - PE : 1 % - L : 24 % - Plaquettes : 200.000.- Myélogramme : il comporte sur plusieurs ponctions 15 à 22 % de plasmocytes, quelques-uns ayant un aspect flammé.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : PT : 90 gr - globuline : 27 g par litre - Il existe un pic sur électrophorèse en gélose, l'immuno-électrophorèse confirme l'existence d'une protéine pathologique Ig G. La cryoglobuline a un taux de 5 g par litre, contient uniquement l'Ig G monoclonale en immuno-électrophorèse, sa température de précipitation est de 21° C.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Waaler-Rose : négatif - Latex : négatif - B.W. : négatif - Antistaphylolysines : négatif - Antistreptolysines : 500.000 unités. Cette observation privilégiée où il existait une protéine monoclonale Ig G cryoprécipitante possédant une activité anticorps a été rapportée par ailleurs (252).

FONCTION RENALE : normale ; urée sanguine : 30 cg. Absence de protéinurie.

EXPLORATION HEPATIQUE : est strictement normale (B.S.P. normale).

EXPLORATIONS DIVERSES : Radiographies squelettiques : ostéoporose diffuse, mais il n'existe pas de lacunes. Lymphographie normale. Radiographies digestives (estomac, intestin grêle, lavement baryté) sont normales. L'électrocardiogramme est normal.

EVOLUTION : L'inefficacité du traitement antérieur par l'Alkeran a conduit à proposer un traitement associant d'une part une chimiothérapie : cyclophosphamide : 200 mg par jour per os, puis au bout de deux mois : 100 mg par jour par voie intra-veineuse, et d'autre par des plasmaphérèses : 3 litres par semaine pendant 1 mois, puis 1 litre par semaine. Ce traitement entraîne une stabilisation clinique (avec cependant persistance de douleurs des membres inférieurs, alors que l'examen neurologique reste normal) et une légère amélioration biologique : en septembre 1967 : PT : 80 g, pic sérique : 23 g par litre de gamma G, la cryoglobuline est stable : 5 g par litre.

Monsieur C ... est réhospitalisé dans le service du Professeur Jean BERNARD le 10 janvier 1968 pour une asthénie persistante, un amaigrissement, une aggravation des phénomènes douloureux des membres inférieurs.

CLINIQUEMENT :

1 - Anomalies cutanées : le purpura semble avoir été légèrement amélioré, les poussées sont moins fréquentes, il n'existe en janvier 1968 que quelques éléments pétiéchiâux au niveau des membres inférieurs.

Apparition d'éléments spinulosiques (confirmés par biopsie cutanée) au niveau des membres, du tronc et en plaque diffuse au niveau du visage.

2- Il existe une polynévrite sensitivo-motrice : paresthésies des orteils avec une douleur éclair des deux membres inférieurs, troubles objectifs de la sensibilité, retrouvés aux membres inférieurs, légère diminution de la force musculaire de la loge antéro-externe de jambe, les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

Le liquide céphalo-rachidien : protéinorachie 1,70 g et deux éléments par mm³. La biopsie musculaire montre un aspect d'atrophie neurogène alors que la biopsie nerveuse montre une atrophie avec aspect de démyélinisation avec prolifération conjonctive intra- et péri-nerveuse non spécifique, les vaisseaux observés sont normaux.

EXAMEN BIOLOGIQUE : Anémie à 11,12 gr normochrome, myélogramme : 20 à 40 % de plasmocytes. Radiographies squelettiques : ostéoporose diffuse avec un aspect de bandes claires métaphysaires. PT : 75 gr, pic anormal : 20 g par litre, cryoglobuline entre 4 et 5 g par litre.

FONCTIONS RENALES : normales.

Un nouvel essai thérapeutique est tenté : - 16 plasmaphérèses de 1 litre quotidiennes puis espacées. - Prednisone : 120 mg pendant 10 jours puis diminution progressive pour atteindre 30 mg par jour. - Chloraminophène : 4 mg par jour. - Polychimiothérapie associant Rufochromomycine, Velbe, Thiotepa par voie intra-veineuse une fois par semaine. Ce traitement semble entraîner une légère amélioration : si l'infiltration médullaire reste inchangée, si le pic protéique ne diminue pas, la neuropathie

périphérique s'améliore très nettement alors que les manifestations liées à la cryoglobuline disparaissent.

Cependant, en juillet 1968, réapparition d'un purpura nécrotique (épaules et membres inférieurs) alors que le malade recevait toujours 30 mg de Prednisone et que la chimiothérapie interrompue durant 1 mois (15 mai au 15 juin 1968) avait été reprise depuis 3 semaines. Cliniquement, l'état général de ce malade est extrêmement médiocre ; aux manifestations cutanées s'associent une nouvelle aggravation de la neuropathie périphérique avec diminution des réflexes ostéotendineux, diminution de la force musculaire aux membres inférieurs. Les examens biologiques sont inchangés en dehors d'anomalies de l'hémostase rencontrées pour la première fois qui pouvaient faire évoquer une coagulopathie de consommation : prothrombine vraie 35 %, fibrinogène 2 g, activité fibrinolytique supérieure à 2 h. Un traitement de 3 semaines par de l'héparine sous-cutanée semble légèrement améliorer les manifestations cutanées.

La polychimiothérapie est associée à 60 mg de Prednisone chaque jour.

EVOLUTION : En août 1968, apparition de poussées fébriles inexpliquées alors que l'amaigrissement devient très important, l'asthénie profonde et qu'apparaissent des douleurs lombaires. Le syndrome de Raynaud jusqu'alors quiescent devient atrocement douloureux ; chaque crise vaso-motrice dure une vingtaine de minutes suivie d'une vague de vaso-dilatation de 15 à 20 minutes également.

Le déficit musculaire distal (loge antéro-externe et fléchisseurs) s'aggrave, le malade étant pratiquement grabataire. Les troubles de la sensibilité restent localisés aux membres inférieurs, les réflexes ostéotendineux ne sont pas retrouvés.

De nouvelles plasmaphérèses (4 litres), un nouvel essai chimiothérapique (chloramino-phène, natulan, methotrexate) produisent une amélioration très passagère (amélioration des signes cutanés et de manière plus discutable de la neuropathie).

En décembre 1968, s'accroissent les douleurs de la hanche, du rachis lombo-sacré, apparaissent des sciatalgies bilatérales. Les radiographies squelettiques révèlent un tassement au niveau des deux premières vertèbres lombaires et de la 2ème vertèbre dorsale. L'amyotrophie est alors considérable chez ce malade grabataire depuis 2 ou 3 mois, alors que l'examen neurologique est inchangé.

Le 26 décembre, le malade meurt dans un tableau infectieux sévère.

AUTOPSIE : Son interprétation est difficile en raison d'une autolyse prononcée, cependant l'on peut affirmer que les reins sont normaux ; il n'y a pas de lésions du tube digestif et il n'a pas été vu de lésions vasculaires.

CONCLUSION : Myélome Ig G, purpura nécrotique et syndrome de Raynaud. Poly-radiculonévrite.

OBSERVATION N° 5 -

Monsieur CHA ..., 63 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Aucun antécédent pathologique notable. Surviennent en mai 1966 des douleurs lombaires aggravées par l'effort, irradiant en ceinture ; elles s'accompagnent progressivement d'asthénie et d'un amaigrissement important.

Ce n'est qu'en mai 1968 qu'il sera hospitalisé dans le service du Professeur CAROLI où fut porté le diagnostic de maladie de Kahler : il existait une anémie importante à 2.500.000, une plasmocytose médullaire entre 20 et 30 %, des lacunes crâniennes et vertébrales (fracture de 3 vertèbres dorsales).

Durant 2 mois, Monsieur C ... suivra un traitement par l'Alkérán : 4 mg par jour.

Il est hospitalisé en octobre 1968 dans le service du Professeur Jean BERNARD. En effet les douleurs lombaires se sont encore aggravées empêchant toute marche et le traitement entraîne une leucopénie importante autour de 2.000 globules blancs avec 35 % de polynucléaires.

Cliniquement, existe un syndrome pyramidal des membres inférieurs, aucun signe pouvant être rattaché à une cryoglobuline.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.500.000 - Ht : 25 % - HB : 8 g - G.B. : 2.100 - PN : 30 % - PE : 1 % - L : 29 % - Plaquettes : 100.000 - Myélogramme : il existe au sein d'une moelle pauvre 5 à 15 % de plasmocytes.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : PT : 75 g, électrophorèse en gélose révèle un pic anormal (15 g par litre), l'immuno-électrophorèse affirme sa nature IgG kappa. Il existe une diminution de l'IgA et de l'IgM. La cryoglobuline est constituée uniquement de IgG kappa en immuno-électrophorèse ; la température maximale de précipitation est de 25°C, son taux est de 4 g par litre.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Waaler-Rose : négatif - Test au Latex F_{II} : négatif (Latex tube faiblement positif à une reprise sur la cryoglobuline isolée).

FONCTIONS RENALES : normales. Urée sanguine : normale - Protéinurie de 0,06 mg minute (diffuse en immuno-électrophorèse) - Clearance de la créatinine : 100 ml minute.

EXPLORATIONS DIVERSES : Fond d'oeil normal - Recherche d'une amylose négative - Radio squelettique : l'on retrouve les lésions précédemment notées au niveau du crâne et du rachis dorsal.

EVOLUTION : Initialement le traitement a comporté des transfusions et une androgénothérapie. L'état général s'est amélioré, la leucopénie s'est en partie réparée, les taux de l'immunoglobuline pathologique et de la cryoglobuline restaient inchangés. En mai 1969, on a pu reprendre l'Alkérán à des doses minimales qui permettent un résultat thérapeutique honorable dans les mois qui suivent. En décembre 1969, n'existait toujours aucune symptomatologie pouvant être rattachée à la cryoglobuline, la fonction rénale était normale.

CONCLUSION : Maladie de Kahler. Cryoglobulinémie IgG Kappa asymptomatique.

OBSERVATION N° 6 -

Madame GEN ..., née en octobre 1908.

ANTECEDENTS : Diphtérie en 1916.

Bronchopathie chronique avec poussées hivernales depuis une dizaine d'années. Douleurs scapulaires droites et lombo-sacrées depuis 1964, les autres articulations étant indemnes.

1960 : anhexectomie pour un épithélioma papillaire de l'ovaire gauche. L'intervention étant suivie de 36 séances de radiothérapie (dose non précisée).

HISTOIRE DE LA MALADIE : Depuis l'année 1966, apparition d'un amaigrissement qui atteindra 15 kg en 1 an et d'un syndrome de Raynaud touchant les deux mains ainsi que le pied gauche ; les crises tendent à devenir de plus en plus fréquentes et surtout plus douloureuses, ce syndrome de Raynaud est considérablement aggravé par le froid. L'examen clinique est alors normal.

En novembre 1966 a été pratiquée une numération : G.R. : 4.500.000 - G.B. : 5.400
PN : 42 % - L : 50 %.

En décembre 1967, Madame G ... est examinée à la consultation du Docteur CHICHE (Hôpital Tenon) : le syndrome de Raynaud s'est encore aggravé et en novembre 1967 a entraîné une nécrose de la pulpe du 5ème doigt gauche.

L'examen clinique retrouve alors : une pâleur - HB : 7 g - une hypertension artérielle : T.A. 16-10 avec une hypertrophie ventriculaire gauche électrique. Les oscillations sont normales aux membres supérieurs et au membre inférieur droit. Elles sont absentes au tiers inférieur de la jambe gauche.

Les examens biologiques pratiqués lors de cette première consultation montrent :
- une vitesse de sédimentation : 60 à la première heure. - P.T. : 72 g par litre, γ globuline : 16 g par litre, il existe un pic sur l'électrophorèse papier. - H.B. : 16 g - G.B. : 7.400, dont 80 % de PN, réticulocytes : 6,6 %, un test de Coombs est positif. - Les radios squelettiques sont normales. - Urée sanguine : 80 cg par litre.

Le 17 janvier 1968, Madame G ... est hospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis.

Cliniquement existe un purpura pétéchial des membres inférieurs remontant au niveau du genou, une nécrose de la phalange distale du 5ème doigt gauche, et au niveau de l'abdomen une nécrose cutanée (déclenchée par la pose de vessie de glace), enfin, l'interrogatoire retrouve avec vraisemblance l'existence de deux poussées urticariennes récentes durant l'été 1968 et au mois de novembre 1968.

L'examen neurologique, le foie, la rate, les aires ganglionnaires ne révèlent pas d'anomalies, la tension artérielle est à 15-9.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : Hémogramme : G.R. : 3.500.000 - HB : 11 g - Ht : 35 % - G.B. : 6.000 - PN : 65 % - PE : 2 % - L : 23 % - Plaquettes : 120.000
Myélogramme : richesse normale, 14 %, puis 5 % de plasmocytes en deux territoires différents.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 80 g par litre, il existe un pic anormal sur l'électrophorèse en gélose, une immunoglobuline pathologique Ig G lambda en immunoelectrophorèse. L'Ig M est normale, l'Ig A légèrement diminuée. La cryoglobuline contient la seule Ig G lambda, son taux est de 5 mg par ml.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif à deux reprises - Waaler-Rose : négatif - Test au Latex : négatif - B.W. : négatif - Recherche de cellules LE, anticorps antinucléaires négatifs en immunofluorescence - Antistreptolysine : 60 unités - Taux du complément : nul - Anticorps anti-estomac (recherchés en immunofluorescence) : positif, une à deux croix - Antithyroïdiens : négatifs.

FONCTIONS RENALES : Urée sanguine : 85 cg - Protéinurie : 0,1 mg/minute en électrophorèse, cette protéinurie correspond à un pic protéique étroit lambda. Une urographie intra-veineuse est normale. Il n'existe pas d'hématurie microscopique. La clearance de la créatinine est de 43 ml par minute.

EXPLORATION HEPATIQUE : Le foie était normal en laparoscopie, les enzymes hépatiques sont normaux, la rétention de la BSP est normale à la 45ème minute.

EXPLORATIONS DIVERSES : Le fond d'oeil révèle une petite hémorragie punctiforme para-papillaire.

- Les radiographies squelettiques retrouvent une lacune crânienne isolée.
- Le volume sanguin est très légèrement augmenté.
- Une lymphographie, une biopsie médullaire ne révèlent pas d'anomalies.

EVOLUTION : Le traitement a compris : plasmaphérèse : 3 litres en 5 jours - Prednisone : 30 mg par jour - Alkeran : 2 mg pendant 10 jours.

Il fut de même envisagé une greffe cutanée au niveau de la paroi abdominale mais alors que la malade était hospitalisée dans un service de chirurgie, apparurent de violentes douleurs abdominales rapportées à un infarctus mésentérique qui entraînèrent le décès.

L'AUTOPSIE devait révéler les faits suivants :

- absence de lésions myélomateuses sur l'étude de la moelle osseuse, en particulier la lacune crânienne radiologique ne correspondait pas à un foyer plasmocytaire.
- Il n'existait aucun signe de récurrence du cancer ovarien opéré en 1960.
- Lésions rénales : il existait au niveau des glomérules une prolifération dense endocapillaire avec quelques dépôts fibrinoïdes sous-endothéliaux, l'on remarquait quelques exceptionnels croissants épithéliaux. L'interstitium était oedématisé et contenait quelques rares infiltrats cellulaires. Les artères étaient extrêmement pathologiques : au niveau des grosses artères existaient une endartérite proliférative majeure, quelques rares parois artérielles présentaient une nécrose fibrinoïde au niveau de la média, enfin la lumière de certains vaisseaux était totalement oblitérée par un gros thrombus fibrinoïde.
- Il existait effectivement un infarctus mésentérique (10 cm d'intestin grêle). Les vaisseaux irriguant le territoire infarci présentaient un épaississement oedémateux considérable de l'intima avec ou sans infiltrations de lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. La lumière artérielle était pratiquement oblitérée. Il existait une substance mucolide sous intima métachromatique (bleu toluidine, PAS négatif).
- Le reste de l'examen retrouvait une endartérite oblitérante au niveau de la rate, du pancréas, des poumons et de la peau. Il existait une hypertrophie ventriculaire gauche minime.

CONCLUSION : Immunoglobuline monoclonale, cryoprécipitante avec insuffisance rénale (néphropathie proliférative, importantes lésions artérielles).

OBSERVATION N° 7 -

Monsieur NEE ..., né en 1912.

ANTECEDENTS : Découverte en 1964 d'une tuberculose pulmonaire, nécessitant un traitement par Isoniazide et Streptomycine durant 1 an.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En juillet 1965, apparition d'une asthénie et de douleurs dorsales qui conduisent à la découverte d'une maladie de Kahler pour laquelle Monsieur N ... est hospitalisé dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis.

Cliniquement existe une asthénie importante avec pâleur. Les organes hématopoïétiques sont normaux, il n'existe pas de syndrome osseux clinique. Il n'existe aucune manifestation cutanée ou vaso-motrice lors de l'exposition au froid.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.200.000 - Ht : 21 % - HB : 7 g - G.B. : 8.800 - PN : 78 % - L : 20 %, dont quelques-uns apparaissent hyperbasophiles, plasmocytes : 2 % - Plaquettes : 10.000 - Myélogramme confirme le diagnostic de myélome, il existe 40 à 90 %, selon les territoires médullaires, de plasmocytes dont quelques-uns sont atypiques, à noyau peu excentré, ailleurs un aspect cytoologique lymphoplasmocytaire. Il existe également de 10 à 30 % de petits lymphocytes.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 80 g par litre avec un pic γ globulinémique lent sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse révèle une diminution de l'IgA et de l'IgM, 2 immunoglobulines monoclonales de mobilité électrophorétique identique, gamma lente. L'une correspond à une IgG globuline pathologique, l'autre à une protéine de Bence-Jones. Il existe une protéinurie de 4 mg par ml composée exclusivement d'une protéine de Bence-Jones Kappa.

Enfin une cryoglobuline sérique au taux de 1 mg par ml et également urinaire : il s'agit en effet d'une protéine de Bence-Jones cryo-précipitante ainsi que le montre l'étude immuno-électrophorétique de la cryoglobuline purifiée dont la mobilité électrophorétique et le trait de précipitation sont identiques à la protéine de Bence-Jones retrouvée dans le sérum et dans les urines.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Le test au Latex est négatif, le test de Coombs est négatif.

EXAMEN DIVERS, on retrouve :

1. deux microgéodes craniennes et iliaques gauches au niveau des branches ischiopubiennes.
2. une insuffisance rénale avec urée sanguine entre 100 et 150 cg par litre. Une hypercalcémie à 120 mg par litre.

EVOLUTION : Une chimiothérapie (Cyclophosphamide) est entreprise mais doit être arrêtée au bout de 15 jours en raison d'une leucopénie et d'une septicémie à gram négatif qui cédera sous antibiotique. L'insuffisance rénale s'aggrave et entraînera l'exitus. Pas d'autopsie.

CONCLUSION : Myélome IgG avec cryoglobuline sérique et urinaire Kappa asymptomatique.

BSRVATION N° 8 -

Madame PIE ..., née en 1903.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition en 1961 de douleurs osseuses, costales essentiellement, avec en octobre 1961 une fracture costale spontanée, un tassement vertébral après un traumatisme minime. Ce n'est qu'en mars 1962 que l'apparition d'une asthénie, d'une anémie, d'une accélération de la vitesse de sédimentation entraîne l'hospitalisation de Madame P... dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis pour une maladie de Kahler.

Cliniquement, l'examen est normal en dehors de la pâleur et de l'asthénie, la rate et le foie ne sont pas perçus. Les aires ganglionnaires sont normales. Il n'existe aucun symptôme cutané ou vaso-moteur déclenché par le froid. On note des douleurs rachidiennes, dorsales essentiellement.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.900.000 - Ht : 30 % - HB : 10 g - Réticulocytes : 1 % - G.B. : 8.000 - PN : 39 % - PE : 9 % - P.B. : 2 % - L : 40 % - M : 4 % - Plaquettes : 400.000. Le myélogramme est riche, il contient 57 % de plasmocytes, anormaux pour la plupart.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 140 g, il existe un pic sur l'électrophorèse papier : 72 g par litre, l'immuno-électrophorèse confirme l'existence d'une protéine anormale IgA ainsi que la diminution de l'IgG et de l'IgM. Il existe une protéinurie 0,1 mg par minute portant en électrophorèse sur toutes les fractions. Il n'y a pas de protéinurie de Bence-Jones.

Enfin, il existe une cryogélification du sérum pour une température de 25°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : négatif - Test de Coombs : négatif.

FONCTIONS RENALES : normales

Urée sanguine : 40 cg - Clearance de la créatinine : 100 ml par minute - Calcémie : 92 mg par litre.

EXPLORATIONS DIVERSES : Radiographie squelettique : décalcification globale, nombreuses géodes crâniennes costales, humérales, fémorales et iliaques.

EVOLUTION : L'hospitalisation est marquée :

- d'une part, par un syndrome douloureux abdominal, intermittent, épigastrique qui ne recevra pas d'explications en dépit des examens radiologiques pratiqués.

- et d'autre part, par une chute brutale du taux d'hémoglobine qui passe en 48 h de 13 à 7 g pour 100 sans qu'une hémorragie ne puisse être retrouvée, alors qu'il existe une élévation modérée de la bilirubine et de l'urobilin. La preuve de l'hémolyse ne put être apportée. C'est en raison de cet accident probablement hémolytique qu'un traitement comportant Prednisone 1 mg par kg et Alkérán 10 mg par jour pendant 4 jours puis 2 mg par jour fut entrepris. D'emblée ce traitement provoqua des complications : diabète qui nécessite initialement une insulino-thérapie, cytopénie à 1 500 globules blancs à la 3ème semaine du traitement qui entraîne un arrêt puis une reprise de la chimiothérapie à la dose de 2 mg tous les 2 jours, ce traitement devra fréquemment être interrompu en raison d'une cytopénie persistante (période de traitement de 15 jours à 1 mois).

En mai 1963 : les P.T. sont à 95 g par litre, le pic sérique anormal est de 31 g par litre, la plasmocytose médullaire de 10 %, l'état général reste satisfaisant en dépit

de douleurs rachidiennes et iliaques.

En février 1964 : la situation hématologique est stable, le pic mesure 30 g par litre, aux cures discontinues d'Alkérane est ajouté du Stérandryl (1 injection intra-musculaire tous les quinze jours). La chimiothérapie a dû être interrompue entre décembre 1963 et février 1964. A cette date, est découvert un nodule du sein gauche présentant sur la mammographie des micro-calcifications. Une radiothérapie sur ce nodule vraisemblablement cancéreux est alors décidée. Elle nécessite l'arrêt de toute chimiothérapie, la poursuite de l'hormono-thérapie mâle.

En juin 1964 : la tumeur du sein a disparu, l'Alkérane est repris à la dose de 2 mg tous les 2 jours.

En juillet 1964 : le pic est de 60 g par litre et après une interruption de la chimiothérapie de 3 mois en raison d'une leucopénie persistante, l'Alkérane est repris en octobre 1964 à raison de 2 mg tous les 2 jours associé à 20 mg de Prednisone nécessitant de nouveau une insulino-thérapie.

En février 1965, une insuffisance médullaire sévère nécessite une nouvelle hospitalisation : hémoglobine : 6 g - G.B. : 1.200 dont 30 % de polynucléaires neutrophiles. Plaquettes : 30.000.

La moelle est pauvre et contient 40 % de plasmocytes anormaux, il existe un syndrome hémorragique diffus (épistaxis, rectorragies, purpura). Les transfusions sont mal supportées et inefficaces, cependant la transfusion de concentrés globulaires lavés et portés à 37° permet la réparation de l'anémie.

Le décès surviendra quelques semaines plus tard dans des circonstances non précisées. Pas d'autopsie.

CONCLUSION : Myélome IgA avec cryoglobulinémie asymptomatique.

OBSERVATION N° 9 -

Monsieur RAI ..., né en 1934.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En juillet 1967, apparition d'une arthrite bilatérale de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil, elle cède après 4 jours de Colchicine mais ces douleurs récidivent 2 à 3 fois par an, plus fréquemment l'hiver.

En 1968 apparaît une atteinte inflammatoire des deuxième et troisième métacarpo-phalangiennes de la main droites. Les premiers examens complémentaires pratiqués sont sensiblement normaux (uricémie : 38 mg/l - tests de Latex et de Waaler-Rose : négatifs).

En octobre 1968 : en raison d'une nouvelle poussée articulaire et de douleurs talonnières survenant à la marche, Monsieur R ... reçoit 12 injections de sel d'or.

En décembre 1969, apparaît pour la première fois une tache purpurique d'environ 1,5 cm de diamètre au niveau de la pulpe du premier orteil droit.

En janvier 1970, une érythrocytose des deux orteils accompagne un nouvel épisode articulaire.

Enfin en mai 1970, apparaît un purpura nécrotique des extrémités. Ces dernières manifestations, le purpura en particulier, sont très nettement influencées par le froid. Le Sérum de Monsieur R ... est alors examiné par le Docteur LEDUC (Hôpital du

Havre) qui met en évidence une cryoglobulinémie. Monsieur R ... est alors adressé dans le service du Professeur Jean BERNARD : l'examen est normal hormis les signes cutanés : au niveau des membres supérieurs (face dorsale des mains) existent quelques éléments punctiformes, nécrotiques en leur centre. Ceux-ci sont plus nets sur la pulpe de chacun des orteils : zones légèrement surélevées, lisses, indolores et noirâtres. A la face dorsale des pieds existent des plages rouges violacées mal limitées ; l'aspect du talon est identique, il existe sur la plante un purpura ecchymotique. Les articulations ont un aspect discrètement fusiforme et boudiné au niveau des deuxième et troisièmes doigts des deux mains.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES : G.R. : 3.500.000 - HB : 11 g - G.B. : 4.400 - PN : 64 % - L : 20 % - Plaquettes : 540.000 - Réticulocytes : 120.000.

Le myélogramme révèle 6 à 7 % de lymphocytes, 5 % de plasmocytes (ceux-ci sur un examen en immunofluorescence de la moelle sont positifs avec un sérum anti-gamma et anti-kappa). Deux biopsies médullaires sont normales ; la lymphographie ne révèle aucune anomalie.

EXAMENS IMMUNO-CHIMIQUES : PT : 90 g/l ; il existe sur l'électrophorèse papier un pic de 20 g ; l'immuno-électrophorèse permet d'identifier une IgG kappa anormale. Il existe une cryoglobulinémie IgG au taux de 8 g/l et fait remarquable, elle est cristallisable à 4°. Le taux des autres immunoglobulines en particulier de l'IgA et de l'IgM est sensiblement normal.

EXAMENS IMMUNOLOGIQUES : Test de Coombs : négatif - Test du Latex : négatif - Test de Waaler-Rose : négatif. Absence d'anticorps antinucléaires recherchés en immuno-fluorescence ; absence d'anticorps "anti-tissus".

FONCTION RENALE : Celle-ci est normale : urée sanguine : 30 cg/l. Absence de protéinurie, même après concentration des urines. Clearance de la créatinine : 73 ml/mn. Absence d'hématurie microscopique.

EXPLORATIONS DIVERSES : Les radiographies squelettiques sont normales, en particulier n'existent ni lacunes myélomateuses, ni lésions squelettiques en faveur d'une arthrite rhumatoïde. Les fonctions hépatiques sont normales. Il existe un syndrome inflammatoire : fibrinémie : 7 g/l, fer sérique : 40 gammas, avec une saturation de 10 %. Si la cuti est négative, les autres réactions d'hypersensibilité (candidine, varidase) sont positives.

Calcémie : 98 mg/l ; examen ophtalmologique normal ; la biopsie cutanée met en évidence une vasculite inflammatoire avec infiltrat lymphocytaire péri-artériel, sans altération des parois vasculaires. Absence d'amylose (biopsie rectale).

CONCLUSION : Association d'une immunoglobuline pathologique IgG et d'une arthrite rhumatoïde probable d'après les critères de l'ARA.

EVOLUTION : Durant son hospitalisation, 7 plasmaphères ont été effectuées et une chimiothérapie par le Chloraminophène (8 mg par jour) a été débutée. Son action fut assez nette sur les signes cutanés et l'asthénie que présentait ce malade.

Cependant en octobre 1970, apparaissent de nouveaux éléments nécrotiques au niveau des membres inférieurs, un discret décollement épidermique au niveau des doigts. Le traitement est poursuivi, inchangé.

CONCLUSION : Arthrite rhumatoïde probable, IgG monoclonale sans évidence de myélome actuellement.

OBSERVATION N° 10 -

Monsieur TIL ..., né en 1915, forgeron.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Chez cet homme sans antécédent, apparition en janvier 1962 d'hémorragies très importantes suivant une extraction dentaire, ces hémorragies entraînent une anémie à 2.500.000 et nécessitent 5 transfusions, 1 mois après survient un zona intercostal qui est traité par une radiothérapie locale ; c'est la persistance d'une anémie, une altération de l'état général qui conduisent à la découverte d'une dysprotéinémie et à son hospitalisation dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis.

L'examen clinique était normal, il n'existait aucun signe pouvant faire évoquer une cryoglobulinémie.

EXAMEN BIOLOGIQUE : G.R. : 2.800.000 - Ht : 30 % - HB : 10 g - G.B. : 5.000 PN : 75 % - Plaquettes : 120.000 - Myélogramme : il existe 18 % de plasmocytes en différents territoires.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 116 g, l'électrophorèse révèle un pic très important en position beta (85 g par litre), l'immuno-électrophorèse confirme l'existence d'une immunoglobuline pathologique Ig A, l'Ig G et l'Ig M sont considérablement diminuées, il existe une cryogélification lorsque le prélèvement est conservé à 4°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Tests du Latex et Waaler-Rose : négatifs.

FONCTIONS RENALES : Urée sanguine : 30 cg par litre, clearance de l'urée : 45 ml par minute, protéinurie : 1 mg/minute (protéinurie de Bence-Jones).

EXPLORATIONS DIVERSES : Radiographies du squelette : il existe une ostéoporose diffuse et deux lacunes fémorale et humérale. Le fond d'oeil est normal. La recherche d'une amylose (rouge Congo) a été négative.

ETUDE DE L'HEMOSTASE : Il existe une fragilité capillaire, une fibrinopénie : 1,5 g un abaissement du taux du facteur VII qui est à 12 % en février 1962 et qui se relève à 60 % spontanément après 1 mois d'observation. Le temps de thrombine est normal.

EVOLUTION : Un traitement par l'Alkérán est débuté : 5 jours à 15 mg par jour, puis 2 mg par jour en traitement d'entretien, l'évolution reste entrecoupée d'accidents : abcès de la marge de l'anus en mars 1962, récidence du zona intercostal en avril 1962 traité par le Cortancyl et à la même époque, épisode infectieux O.R.L.

En juin 1962, l'état général est légèrement amélioré, les protides totaux sont passés de 120 à 96 g par litre et le pic n'est plus que de 61 g par litre, l'anémie s'est réparée, il existe 20 % de plasmocytes sur le myélogramme ; en août 1962 sera ajouté du Cortancyl : 25 mg par jour, l'Alkérán est poursuivi.

Le décès surviendra en octobre 1962 lors d'un état septicémique.

L'autopsie ne retrouve pas la réalité du myélome. Il existe de très discrètes lésions rénales (sclérose "glomérulaire").

2°) CRYOGLOBULINEMIES DE TYPE II

OBSERVATION N° 11 -

Madame AMA ..., née en 1907.

ANTECEDENTS : En 1951, une hyperthyroïdie clinique et biologique est reconnue. Intervention en 1953 : thyroïdectomie subtotale. Après l'opération, il persiste une exophtalmie et un hippocratisme digital.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En 1968, un discret oedème pré tibial aboutit très vite à une infiltration ferme, élastique, violacée envahissant les deux jambes prédominant au tiers inférieur de leur face antérieure. Vers le mois de mai, apparaît un prurit localisé aux jambes puis aux bras, enfin très vite généralisé. En septembre 1968, le Docteur GUILAINE * pose le diagnostic de myxoedème pré tibial, une biopsie cutanée confirme la mucinose. La malade est alors hospitalisée dans le service du Professeur AZERAD à l'hôpital Beaujon. L'examen clinique retrouve une exophtalmie importante avec rétraction des paupières supérieures, un myxoedème pré tibial, enfin un hippocratisme digital net.

C'est l'étude systématique du sérum qui permet la découverte d'une cryoglobulinémie, il existe en effet que de très discrets signes vaso-moteurs lorsque le froid est vif.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES : G.R. : 3.600.000 - G.B. : 10.800 - PN : 70 % - PE : 6 % - L : 15 %. L'on n'a pas pu pratiquer la recherche d'une prolifération lymphoïde.

EXAMENS IMMUNO-CHIMIQUES : PT : 67 g/l - Gammaglobuline : 12 g/l sur l'électrophorèse papier avec un pic anormal. L'immuno-électrophorèse confirme l'existence d'une très importante augmentation de l'Ig M_{kappa} après ultracentrifugation en gradient de densité. Il existe une discrète diminution des Ig G et des Ig A, une cryoglobulinémie Ig M kappa au taux de 5 mg/ml.

EXAMENS DIVERS : La fonction thyroïdienne est normale, il n'existe pas d'anticorps antithyroïdiens.

EVOLUTION : Un traitement par le Chloraminophène est alors débuté. Six mois après, le prurit a disparu, l'exophtalmie est très modérée, les jambes sont désinfiltrées.

CONCLUSION : Myxoedème pré tibial, avec hippocratisme digital (syndrome de Diamond). Cryoglobulinémie Ig M kappa.

* Nous remercions le Docteur GUILAINE d'avoir bien voulu nous communiquer cette observation.

OBSERVATION N° 12 -

Monsieur DUB ... Louis, né en 1903.

ANTECEDENTS : En 1956, découverte d'une polyglobulie avec splénomégalie à l'occasion de troubles de la vue et de la mémoire, il est alors suivi par le Professeur TUBIANA, 4 cures de phosphore radio-actif sont effectuées en 1957, 1959, 1961, 1963 (6 millicuries).

Entre 1963 et mars 1968, l'état général est excellent, il n'existe aucun signe fonctionnel et la maladie hématologique reste quiescente puis en mars 1968 réapparition d'une polyglobulie (confirmée par le volume globulaire qui est augmenté alors que le volume plasmatique reste normal), il est alors traité par des saignées régulières.

HISTOIRE DE LA MALADIE : C'est en fait lors d'un examen systématique (numération formule sanguine, avril 1968) que fut découverte une auto-agglutination des hématies qui conduisit à la recherche d'une dysprotéïnémie. Une cryomacroglobulinémie est alors découverte : cliniquement, elle est totalement asymptomatique, il n'existe aucun signe au froid (tout au plus la sensation intermittente et éphémère de doigts morts).

Monsieur D ... est alors adressé au Professeur Agrégé SELIGMANN et hospitalisé à l'hôpital Saint-Louis.

Cliniquement, existe une hépatomégalie de 17 cm (le foie était normal en 1967), une splénomégalie de 3 travers de doigt, quelques ganglions non ponctionnables sous-maxillaires et sus-claviculaires, le reste de l'examen est normal.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : Numération : G.R. : 4.800.000 - Ht : 48 % - HB : 14 g - G.B. : 20.000 - PN : 91 - L : 9 % - Plaquettes : 510.000 - Le myélogramme est riche, la moelle équilibrée. Biopsie médullaire : moelle hyperplasique, ébauche de fibrose. La lymphographie est normale.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : PT : 87 g, il existe un pic sur l'électrophorèse en gélose entre 20 et 25 g ; en immuno-électrophorèse, il existe une Ig M anormale, l'Ig G et l'Ig A sont diminuées. Il s'agit en ultra-centrifugation en gradient de densité d'une Ig M Lambda. La cryoglobuline comporte en immuno-électrophorèse la seule Ig M Lambda, son taux est de 8 g par litre, sa température initiale de précipitation de 29°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Anticorps anti-nucléaires : négatif en immunofluorescence. Anticorps anti-tissus : négatif, taux du complément : nul - BW : anti-complémentaire - Latex : négatif - Waaler-Rose : négatif.

FONCTIONS RENALES : sensiblement normales - urée sanguine : normale - protéinurie : 40 cg par 24 h (en immuno-électrophorèse déterminants antigéniques μ). Il n'existe pas d'hématurie microscopique - Clearance de la créatinine : 70 ml/minute.

DIVERS : Fond d'oeil normal, recherche d'un syndrome de Sjögren négatif, étude radiologique du squelette : normale. Biopsie rectale : absence d'amylose.

EVOLUTION : Durant 1 an l'évolution reste inchangée, tant au point de vue clinique que biologique. En 1969 et 1970 apparition de phénomènes ischémiques sévères au niveau des 2ème et 3ème doigts de la main gauche.

Traitement : anticoagulants, perfusion de solutés macro-moléculaires.

En novembre 1970 : anémie à 10 g d'hémoglobine, légère augmentation du pourcen-

tage de lymphocytes médullaires (20 %). Traitement : 2 c. Chloraminophène.

CONCLUSION : Cryomacroglobulinémie découverte d'examen systématique. Polyglobulie traitée par P₃₂. Hépato-splénomégalie.

OBSERVATION N° 13 -

Madame GAU ..., née en 1885.

ANTECEDENTS : Bronchopathie chronique depuis 5 à 7 ans. 4 enfants bien portants. Aucun antécédent familial particulier.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En 1968, apparaît une asthénie qui s'aggrave progressivement. Puis en 1969, apparition de douleurs des membres inférieurs, de crampes favorisées par la marche mais survenant également au repos. L'asthénie est alors majeure. Une numération est pratiquée montrant une anémie à 2.500.000 globules rouges. Madame G ... est alors adressée au Professeur BOIVIN*.

L'examen clinique devait permettre de retrouver des adénopathies inguinales, axillaires, sus-claviculaires discrètes, une splénomégalie débordant de 2 à 3 cm. Le foie mesure 14 cm sur la ligne mamelonnaire. Surtout existent des anomalies neurologiques : la démarche est ataxique, essentiellement à cause d'une atteinte importante de la sensibilité profonde. Il existe un déficit moteur bilatéral portant sur la loge antéro-externe de la jambe (steppage, diminution de la force d'extension du gros orteil).

EXAMENS HEMATOLOGIQUES : G.R. : 2.500.000 - Hb : 8 g - HT : 26 % - Réticulocytes : 100.000 - G.B. : 7.900 dont 59 % de polynucléaires neutrophiles et 40 % de lymphocytes. Le myélogramme retrouve une infiltration lymphocytaire nette (83 % des éléments).

La lymphographie montre un aspect hyperplasique et piqueté des ganglions lombosacrés.

EXAMENS IMMUNO-CHIMIQUES : PT : 80 g ; il existe sur l'électrophorèse papier une hypergammaglobulinémie à 28 g/l comportant un pic étroit. L'immuno-électrophorèse identifie une macroglobulinémie Ig M kappa. La cryoglobuline comprend uniquement l'Ig M kappa. Son taux est de 5 mg/ml. Après passage à 56°, il existe un pyoprécipité irréversible.

EXAMENS IMMUNOLOGIQUES : Les tests du Latex et de Waaler-Rose sont négatifs, le test de Coombs est négatif, il n'existe pas d'anticorps anti-nucléaires en immunofluorescence.

FONCTION RENALE : Le chiffre de l'urée est de 0,30 g/l, il n'existe pas d'hématurie microscopique, il n'existe pas de protéinurie.

* Nous remercions le Professeur BOIVIN qui a bien voulu nous communiquer cette observation.

EXPLORATIONS DIVERSES : La fonction hépatique est normale (clearance de la BSP : 11 %). Le fer sérique est bas, 22 gammas avec une diminution de la saturation de la sidérophiline. La recherche d'une hémorragie a été négative (radiographie de l'estomac, lavement baryté, rectoscopie).

L'électromyogramme a montré un aspect de neuropathie périphérique sensitivo-motrice. Il n'a pas été pratiqué de biopsie neuro-musculaire. L'examen ophtalmologique est normal.

EVOLUTION : Un traitement par le Chloraminophène (4 mg par jour) a été entrepris permettant une disparition de la splénomégalie, une diminution des adénopathies périphériques. Cependant, la cryoglobulinémie persiste, toujours asymptomatique et de nombreuses transfusions sont nécessaires pour corriger l'anémie.

CONCLUSION : Macroglobulinémie de Waldenström avec cryoglobulinémie Ig M kappa.

OBSERVATION N° 14 -

Monsieur KOP ..., né en 1898.

ANTECEDENTS : Syndrome de Raynaud apparu en déportation en 1945, il touche les 4 membres et ne comporte que la phase initiale de syncope blanche.

Apparition en 1948 d'une claudication du membre inférieur gauche. Celle-ci autorisera ultérieurement un périmètre de marche de 3 à 500 mètres.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Depuis 1967, apparition d'une asthénie importante, d'un amaigrissement de plusieurs kilos, surtout d'une aggravation du syndrome de Raynaud, le froid étant un facteur favorisant net. La découverte en 1968 d'une splénomégalie justifie son hospitalisation dans le service du Professeur Jean BERNARD, à l'hôpital Saint-Louis.

Cliniquement, existe une volumineuse splénomégalie dure, quelques ganglions axillaires de petit volume, le foie mesure 16 cm sur la ligne mamelonnaire, il n'existe aucune anomalie cutanée.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.000.000 - HB : 14 g - Ht : 41 % - G.B. : 45.000 - Myélémie constituant 50 % des éléments. - Plaquettes : 180.000. Sur le frottis sanguin, il existe une poikilocytose. La biopsie médullaire confirme le diagnostic de splénomégalie myéloïde.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : PT : 82 g, gamma globulines : 20 g par litre, immuno-électrophorèse : il existe une augmentation très discrète de l'Ig G et de l'Ig A globulines, par contre, l'Ig M apparaît augmentée et le trait de précipitation est franchement arqué, l'ultra-centrifugation analytique confirme l'augmentation de la gamma M, les constituants lourds constituant 5 % des protides sériques. Il s'agit d'une Ig M kappa. La cryoglobuline est constituée uniquement d'Ig M, son taux est de 300 gamma par ml, sa température maximale de précipitation est de 18°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : négatif - Waaler-Rose : négatif.

Test de Coombs : négatif - BW : négatif - Taux des agglutinines froides : 1/640e, ce taux ne semble pas diminuer significativement dans le sérum après soustraction de la cryoglobuline. Taux du complément : normal.

FONCTION RENALE : celle-ci est normale : clearance de la créatinine : 100 ml minute - Protéinurie diffuse (0,1 mg par minute) - HLM : normaux.

EXPLORATIONS DIVERSES : Radiographies squelettiques normales.

FONCTION HEPATIQUE : normale - (BSP non effectuée).

EVOLUTION : Le traitement conseillé comporte Purinethol et Hydroxy-urée à faible dose.

L'état clinique ne se modifie pas durant 8 mois, puis apparaissent de violentes douleurs sacrées avec irradiation dans les cuisses qui entraînent une seconde hospitalisation. On découvre alors :

1 - une atélectasie pulmonaire du lobe moyen accompagnée d'une adénopathie médiastinale.

2 - une péricardite clinique et électrique. Les radiographies du rachis sont normales.

L'examen hématologique est inchangé, en dehors d'une anémie à 9 g sans stigmates nets d'hémolyse (pas d'ictère, réticulocytes 0,1 %).

Le taux des protides totaux est inchangé, la cryoglobulinémie persiste, identique ; le taux des agglutinines froides est de 1/128e. Sur l'immuno-électrophorèse persiste un très petit arc anormal d'Ig M.

L'état général du malade s'altère très rapidement, une radiothérapie à titre antalgique est entreprise au niveau du rachis sacré, le diagnostic de cancer pulmonaire avec métastase semblant très vraisemblable en dépit de l'absence de preuves histologiques.

Le décès suit de quelques semaines l'hospitalisation. Pas d'autopsie.

CONCLUSION : Splénomégalie myéloïde évoluant depuis 3 ans chez un malade de 69 ans, cryoglobulinémie Ig M, taux élevé d'agglutinines froides, sans manifestations cliniques en dehors du syndrome de Raynaud existant plus de 20 ans auparavant. Cancer du poulmon, décès.

OBSERVATION N° 15 -

Monsieur LAI ..., né en 1905. Ouvrier agricole.

ANTECEDENTS : - Bronchite en 1926, furonculose en 1943 en cours de captivité.
- Ethylisme chronique.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Au début de l'année 1963, la survenue de deux pneumopathies gauches justifient une hospitalisation à l'hôpital de Falaise. On découvre une anémie, puis en novembre 1963 une polyadénopathie et une hépatosplénomégalie. Le malade est alors adressé dans le service du Professeur Jean BERNARD en janvier 1964.

EXAMEN CLINIQUE : Chez cet homme en assez bon état général, il existe une fièvre entre 37 et 37°8, un subictère conjonctival, des oedèmes des membres inférieurs, des adénopathies de volume modéré, une hépatosplénomégalie modeste. L'examen neurologique ne révèle aucune anomalie.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : Numération : G.R. : 2.500.000 - HB : 8,75 g - Réticulocytes : 2,4 % - G.B. : 8.000 - L : 35 % - M : 12 % - PE entre 1 et 15 % - PN entre 35 et 45 % - Plaquettes : 200.000 - Myélogramme : riche, contenant 40 % de petits lymphocytes, 2 % de plasmocytes.

La biopsie médullaire montre une infiltration lymphocytaire en îlots, une légère hypoplasie myéloïde.

La biopsie ganglionnaire montre un ganglion de la taille d'une lentille infiltrée par une prolifération lymphocytaire homogène.

La lymphographie montre une atteinte homogène et importante de tous les ganglions abdominaux.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : PT : 64 g dont 21,5 g de gamma globuline, l'électrophorèse en gélose retrouve un pic anormal. En immuno-électrophorèse, il s'agit d'une Ig M monoclonale. L'ultra-centrifugation montre l'existence de 15 gr de constituants supérieurs ou égaux à 19 S.

Il existe une cryoglobulinémie au taux de 7 g par litre, l'immuno-électrophorèse de la cryoglobuline ne retrouve que le seul constituant Ig M.

FONCTIONS RENALES : normales

DIVERS : Radiographies squelettiques normales. Urographie intra-veineuse normale. Exploration radiologique digestive normale.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Test au Latex : négatif.

EVOLUTION : En février 1964, est débuté un traitement par l'Alkérán (7,5 mg par jour, puis 2 mg quotidiennement), ce traitement n'apporte aucune amélioration et l'état du malade nécessite des transfusions fréquentes. Il est alors mis en avril 1964 à la Prednisonne à la dose de 30 mg par jour ce qui corrigera définitivement l'anémie.

La corticothérapie est alors poursuivie en permanence puis après un 2ème traitement inefficace d'Alkérán, Monsieur L ... reçoit du Chloraminophène à la dose de 4 mg par jour à partir de juillet 1964 ; cliniquement l'état général est bon, il persiste cependant une splénomégalie, en décembre 1964, les protides totaux sont à 80 g dont 33 g de γ globuline, l'ultra-centrifugation est inchangée, le taux de la cryoglobuline est identique.

En 1966 et 1967, le malade est équilibré sans transfusion, il existe une légère leucopénie thérapeutique de 3.000 G.B., les différents myélogrammes ne montrent pas de changement. En juin 1966, il n'existe plus de splénomégalie, il ne reste que des ganglions de la taille d'une amande dans les creux axillaires.

En décembre 1966 surviennent de la fièvre (entre 38 et 39°), une asthénie et un amaigrissement. L'examen clinique est inchangé, le myélogramme, l'étude protidique restent identiques, le traitement est poursuivi jusqu'au décès du malade (suicide) en février 1967.

CONCLUSION : Macroglobulinémie de Waldenström ; tout au long de l'évolution n'exista aucun signe pouvant être rattaché à l'existence d'une cryoglobulinémie.

OBSERVATION N° 16 -

Madame LEG ...née en 1908.

ANTECEDENTS : Cultivatrice. En 1954 et 1962, épisodes ictériques de quelques jours, découverte d'une lithiase vésiculaire.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Depuis 8 ans est noté un subictère, parfois des urines foncées, surtout une asthénie importante. En 1966, apparaît un syndrome de Raynaud d'abord au niveau des pieds puis en 1968 au niveau des doigts. A cette même époque apparaît une érythrocyanose du visage au moindre froid. Enfin des arthralgies touchant les articulations interphalangiennes proximales et les articulations des membres inférieurs sont apparus depuis une huitaine d'années.

En 1969, apparition d'une cyanose pratiquement permanente des doigts, des orteils, des talons et au niveau du visage le nez, les pommettes, le lobule de l'oreille sont également touchés. Apparaît enfin une dysphagie au froid.

Madame L ... est obligée de porter des vêtements spéciaux pour protéger son visage.

L'hospitalisation en mars 1970 dans le service du Professeur Jean BERNARD permet le diagnostic de maladie des agglutinines froides.

Cliniquement, on constate une érythrocyanose permanente des extrémités, une coloration rouge-vineuse des talons. Les manifestations articulaires sont celles d'une arthrose. Foie et rate ne sont pas perçus. Examen neurologique normal.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES : G.R. : 2.000.000 - Hb : 6 g - Réticulocytes : 200.000 - G.B. : 7.000 - PN : 64 % - L : 36 % - Plaquettes : 200.000 - Le myélogramme confirme l'hyperplasie érythroblastique (71 %), 23 % d'éléments granuleux, 6 % de lymphocytes. La biopsie médullaire met en évidence une infiltration lymphoïde de modérée (îlots lymphoïdes et travées lymphocytaires plus ou moins dense). La lymphographie ne montre qu'un ganglion anormal, rétro-crural. Les autres ganglions apparaissent normaux.

EXAMENS IMMUNO-CHIMIQUES : PT : 65 g/l - gammaglobuline : 12,5 g sur l'électrophorèse sur papier, il existe un pic anormal sur l'électrophorèse en gélose : l'immuno-électrophorèse retrouve une Ig M pathologique kappa. Il existe une cryoglobulinémie Ig M pure kappa au taux de 220 gamma/ml. La viscosité du sérum est normale. L'ultra-centrifugation analytique retrouve 6 % de constituants 19S, 13 % de 7S.

EXAMENS IMMUNOLOGIQUES : Test du Latex : négatif - test de Waaler-Rose : négatif - Anticorps anti-nucléaires recherchés en immunofluorescence : négatif ; surtout existe un taux élevé d'agglutinines froides (1/16.000°) et un test de Coombs positif de nature C'3. L'élution met en évidence un anti-corps anti I.

FONCTION RENALE : Urée sanguine : 30 cg/l - clearance de la créatinine : 76 ml/mn ; il n'existe pas d'hématurie microscopique.

FONCTION HEPATIQUE : Il existe une hyperbilirubinémie conjuguée à 45 mg/l avec augmentation des phosphatases alcalines (20 unités King). Ce syndrome rétionnel disparaîtra spontanément, il correspond très probablement à une migration calculeuse. Deux mois après les fonctions hépatiques étaient normales, il ne persistait qu'une hyperbilirubinémie non conjuguée à 25 mg/l liée à l'hémolyse.

EXPLORATIONS DIVERSES : Examen ophtalmologique : normal (test de Schirmer : négatif). Radiographies squelettiques : normales - Etude de l'hémostase : normale.

EVOLUTION : Un traitement corticoïde permet la remontée de l'hémoglobine à 12 g une chimiothérapie par le Chloraminophène est alors débutée en fin d'hospitalisation. Six mois plus tard, il persiste des signes cutanés extrêmement importants au froid, une anémie à 8 g d'hémoglobine. Sur le plan protidique, existe une discrète diminution des gamma-globulines et du pic anormal par rapport aux examens antérieurs. Le taux de la cryoglobuline est inchangé.

CONCLUSION : Maladie des agglutinines froides remarquable par la sévérité des symptômes liés au froid, l'existence d'une hémolysine extrêmement puissante. Cryoglobulinémie Ig M kappa. Légère amélioration après 6 mois de traitement par le Chloraminophène.

OBSERVATION N° 17 -

Mademoiselle MOU ..., née en 1909.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Depuis février 1970, apparition d'une asthénie, d'un amaigrissement de 4 kg. Depuis quelques mois apparaissent des vertiges, des fourmillements au niveau des mains lorsqu'il fait froid, parfois surviennent alors des phénomènes vaso-moteurs de la pulpe des doigts, une discrète cyanose du nez, surtout depuis le mois de novembre apparaissent des signes hémorragiques, des épistaxis importantes, pouvant durer 24 heures, et plus récemment des gingivorragies.

L'hospitalisation permettra le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström très franche sur le plan clinique et hématologique comportant 2 particularités biologiques insolites.

1°) Un taux élevé d'agglutinines froides de spécificité anti S.P.I.

2°) Des modifications de l'hémostase avec un taux de facteur V entre 7 et 20 %.

Cliniquement, il n'existe pas d'hépatomégalie, pas d'adénopathies superficielles, ni de splénomégalie.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : Anémie à 10 g d'Hb pour 2.900.000 G.B. alors que le taux des réticulocytes est entre 0,5 et 2 %. Le chiffre des plaquettes est normal entre 200 et 400.000, il existe 13.000 G.B. dont 58 % de polynucléaires et 31 % de lymphocytes.

Il existe une infiltration lymphoplasmocytaire sur les myélogrammes, confirmée par la biopsie médullaire, 47 % de lymphocytes et de lymphoplasmocytes, 6 % de plasmocytes. La lymphographie est normale.

L'étude du volume sanguin montre une anémie vraie avec un volume globulaire à 650 ml pour un volume théorique à 1 litre.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : Initialement les protides totaux sont à 110 g, dont 50 g de cryomacroglobuline, cryoglobuline Ig M dont la température maximale de précipitation est de 37°. La viscosité est initialement à 4 mn 15' pour un témoin à 1 mn 35'.

En fin d'hospitalisation, après plasmaphérèses le taux des protides totaux est de 80 g/l le pic de macroglobuline est de 28 g/l, la viscosité est à 3 mn pour un témoin à 1 mn 35'.

EXAMENS IMMUNOLOGIQUES : Le test de Coombs est positif, de type Ig M C', le titre des agglutinines froides anti S.P. 1, est de 1/16.000ème. Après cryoprécipitation, celui-ci est inférieur au 1/100ème montrant bien que la macroglobuline possède l'activité anti S.P. 1.

Le test du Latex et le test de Waaler-Rose sont négatifs. Il n'y a pas d'anticorps anti-nucléaires. Le taux des antistreptolysines est normal.

Etude de l'hémostase : 2 anomalies : d'une part allongement du temps de saignement avec un lvy supérieur à 30 mn mais corrigé à 37° et d'autre part un taux de facteur V entre 8 et 19 %, les autres facteurs du complexe prothrombique étant normaux; il n'existe pas d'anomalie du fibrinogène ni du temps de thrombine.

Après centrifugation du plasma, on peut séparer un gel, le surnageant contenant les différents facteurs de la coagulation à un taux normal hormis le V. Il semble donc s'agir d'une interaction physique, mais spécifique, entre la macroglobuline et le facteur V.

FONCTION RENALE : Il n'existe pas d'hématurie microscopique ni de protéinurie. La clearance de la créatinine est de 70 ml/mn.

EXAMENS DIVERS : radiographies squelettiques normales.
F.O. sans anomalie.

Le traitement a comporté d'une part des plasmaphérèses : (12 litres en 15 jours). D'autre part, le début d'une chimiothérapie par le Chloraminophène, 3 comprimés par jour.

Deux mois après le début du traitement, il persiste par grand froid une érythrocyanose du visage.

CONCLUSION : Cryomacroglobulinémie. Titre élevé d'agglutinines froides anti S.P. 1.

Madame PATR ... Madeleine, née en 1896.

ANTECEDENTS : Deux grossesses au déroulement normal. Arthrose de la hanche gauche nécessitant depuis 5 ans des infiltrations de dérivés corticoïdes. Arthrose rachidienne, confirmée radiologiquement et exprimée par des douleurs apparues en 1960.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En 1964, apparition d'une asthénie, d'une anémie à 3.000.000 en même temps que le froid déclenche un syndrome de Raynaud des mains et des pieds.

En 1966, le diagnostic d'anémie hémolytique avec agglutinines froides est porté (Professeur Jean BERNARD), il existe une anémie à 2.800.000, une réticulocytose à 12 % et un taux élevé d'agglutinines froides, un traitement par de la Prednisone à la dose de 1 mg par kg pendant 15 jours, puis à dose régressive est entrepris entraînant une correction de l'anémie. Entre 1966 et septembre 1969 surviennent des épisodes hémolytiques avec anémie, ictère régressant sous un traitement symptomatique, et par 3 fois sous Prednisone durant 3 semaines.

En septembre 1969, l'asthénie est plus marquée, il existe une tachycardie et des précordialgies au moindre effort et la malade est hospitalisée à l'hôpital de Vernon pour une anémie à 1.000.000. Des transfusions, un traitement corticoïde permettent la régression de cet épisode hémolytique.

Hospitalisée en avril 1970 dans le service du Professeur Jean BERNARD, il existe cliniquement une anémie, un ictère modéré, un discret oedème pré-tibial. Les manifestations vaso-motrices des extrémités persistent au froid. Le taux de l'hémoglobine est de 7 g pour 100, une crise de tachy-arythmie est enregistrée sur l'ECG.

L'examen clinique est par ailleurs normal, foie et rate ne sont pas perçus, il existe deux ou trois petits ganglions axillaires droits.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.200.000 - Ht : 24 % - HB : 7 g - Réticulocytes : 15 % - G.B. : 8.200 - PN : 80 % - L : 11 % - M : 9 % - Myélogramme de richesse normale, il comporte 11 % de lymphocytes. La biopsie médullaire retrouve deux nodules lymphoïdes mature au sein d'une moelle riche, érythroblastique.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 70 g/l. Il existe une légère diminution des γ globulines sur l'électrophorèse papier : 10 g par litre, l'immuno-électrophorèse retrouve une diminution de l'IgG et de l'IgA, l'IgM apparaît légèrement augmentée surtout sa ligne de précipitation est anormalement arquée.

Il existe une cryoglobuline au taux de 200 γ /ml, l'immuno-électrophorèse montre un unique constituant Ig M kappa, la température maximale de précipitation étant de : 28°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Le test de Coombs est positif, Ig M C', le taux des agglutinines froides étant de 1/16.000ème. Il existe dans le sérum une hémolysine de grande amplitude thermique. Le taux du complément est abaissé. Le test du Latex est négatif. Waaler-Rose : négatif. Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence.

EXAMENS DIVERS : Les radiographies squelettiques sont normales hormis une ostéoporose qui peut être rapportée au traitement corticoïde intermittent et une arthrose rachidienne.

Il n'existe pas de syndrome de Sjögren. L'examen du fond d'oeil est normal.

Les fonctions rénales et hépatiques sont normales.

CONCLUSION : Maladie des agglutinines froides évoluant depuis 6 années, marquée par 4 poussées hémolytiques graves nécessitant transfusions et traitement corticoïde. Un traitement à visée immuno-suppressive est alors entrepris : Chloramphénicol, à la dose de 6 mg par jour. Cryoglobulinémie Ig M kappa.

OBSERVATION N° 19 -

Monsieur PATT ..., né en 1902.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Monsieur P ... est examiné pour la première fois en 1967 pour un ulcère de jambe évoluant depuis deux ans. A l'examen existent des lésions cutanées, diffuses : une angiodermite purpurique et pigmentée des membres, des placards infiltrés disséminés, des altérations unguéales. Au niveau du visage, l'on retrouve un érythème vigneux s'étendant du nez vers les joues jusqu'au lobule de l'oreille, il s'agit d'un placard légèrement infiltré. Au sommet du crâne existent quelques plaques rectangulaires rouges-orangées. Au niveau du tronc de vastes placards rosés infiltrés. Les fosses lombaires sont barrées par deux bandes rouges symétriques. Au niveau des membres, des fesses, de la face antérieure des cuisses on note des lésions érythémateuses, rosées avec des zones télangiectasiques. Au niveau de la face dorsale des mains existent des éléments papuleux rouges-orangés s'encastrant les uns dans les autres. Les ongles sont striés longitudinalement, de coloration rouge orangée. Enfin des ulcères mal limités au fond sec et atone sont retrouvés au niveau des membres inférieurs.

Cliniquement, il existe une très discrète splénomégalie, une hypertension artérielle modérée connue depuis trois ans, enfin un diabète équilibré par le simple régime.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES : A cette date, la V.S. est à 12 mm à la première heure, l'électrophorèse des protéides est normale.

Un an plus tard, les examens hématologiques permettent le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström. En effet :

EXAMENS HEMATOLOGIQUES : G.R. 4.000.000 - G.B. : 8.600 dont 75 % de polynucléaires neutrophiles, 200.000 plaquettes. Le myélogramme met alors en évidence 20 puis 42 % de lymphocytes, la biopsie médullaire confirme l'infiltration lymphoïde (3 % de plasmocytes sur les myélogrammes).

EXAMENS IMMUNO-CHIMIQUES : PT : 76 g/l, 15 g de gammaglobuline sur l'électrophorèse faite sur papier. Il n'existe pas de pic protéique anormal fin 1967. Une discrète cryoglobulinémie à 0,5 mg/ml est découverte (Ig M kappa). Six mois plus tard, pour la première fois, est noté un pic sérique sur l'électrophorèse en gélose, et l'Ig M apparaît en immuno-électrophorèse anormalement incurvée. Une ultracentrifugation préparative permettra de confirmer qu'il s'agit d'une macroglobulinémie kappa. Le taux de la cryoglobuline est alors de 1,5 mg/ml.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : négatif - Waaler-Rose : négatif - Test de Coombs : négatif - anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence, sérologie syphilitique : négative.

FONCTION RENALE : En 1967 existait une protéinurie à l'état de trace, il n'existait pas de protéinurie de Bence-Jones. Le taux d'urée sanguine était normale.

En 1968, il existe une insuffisance rénale : clearance de la créatinine : 40 ml/mn, protéinurie : 0,10 mg/mn diffuse en électrophorèse, urée sanguine : 85 cg/l. Absence d'hématurie microscopique. Une biopsie rénale révèle l'existence de thrombi intra-capillaires. Il n'existe pas de lésions prolifératives. Enfin une discrète endartérite fibro-élastique.

EXAMENS DIVERS : La nature de l'infiltration cutanée a pu être précisée en microscopie optique, électronique et par un examen en immunofluorescence. Il s'agit de dépôts à la fois intra et extra-vasculaires d'allure protéique. Une amylose a pu être éliminée, les examens en immunofluorescence mettent en évidence une très forte positivité avec les seuls sérums anti Ig M et anti kappa. Cette infiltration cutanée si particulière, où on a pu démontrer l'existence d'un dépôt protéique Ig M à la fois intra et extra-vasculaire, est tout à fait exceptionnelle au cours d'une macroglobulinémie de Waldenström.

Radiographies squelettiques : normales ; absence de syndrome de Sjögren ; le fond d'oeil est normal.

EVOLUTION : En mars 1968, survenait une poussée fébrile à 40° avec douleurs lombaires, apparition d'une profusion d'éléments cutanés. C'est à cette époque, nous l'avons dit, que fut remarquée pour la première fois l'existence d'une insuffisance rénale, 15 jours après survenait une phlébite du membre inférieur droit. Quelques mois plus tard, une anurie devait entraîner le décès.

CONCLUSION : Macroglobulinémie de Waldenström avec infiltration cutanée, liée à des dépôts de l'Ig M monoclonale cryoprécipitante. Insuffisance rénale.

OBSERVATION N° 20 -

Madame SAR ..., née en 1900.

ANTECEDENTS : 1928 : tuberculose pulmonaire traitée par pneumothorax et en 1932 phrénicectomie. 1961 : hystérectomie pour fibrome. 1962 : poussée de pyélonéphrite aiguë gauche. 1964 : crise de goutte avec atteinte du gros orteil droit (Service du Professeur LIEVRE), uricémie : 80 mg par litre.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En juin 1967, apparition d'une tumeur de la lèvre supérieure ; la biopsie permettant de conclure à un sarcome de Bryll Simmers en dégénérescence lymphoblastique. Un traitement radiothérapique permet une guérison clinique.

Cette même année 1967, apparition d'un syndrome de Raynaud au froid touchant les deux mains, d'arthralgies passagères (poignets, genoux, chevilles) et découverte d'un diabète traité par le seul régime.

En 1968, Madame S ... est hospitalisée dans le service du Professeur FACQUET pour des rectorragies. L'on découvre alors une hypergammaglobulinémie avec pic électrophorétique anormal, une cryoglobuline et Madame S ... est adressée dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis, le 15 février 1968.

L'examen clinique ne retrouve qu'un livedo racemosa des membres inférieurs et un ganglion sus-claviculaire gauche. Il n'existe pas d'hépto-splénomégalie, l'examen neurologique est normal, la tension artérielle est normale. Il n'existe aucun signe en faveur d'un syndrome de Sjögren. La lésion de la lèvre supérieure apparaît cicatrisée.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.500.000 - Hb : 11 g - Ht : 35 % - G.B. : 10.200 - PN : 40 % - PE : 30 puis 27 % - L : 20 % - Cette éosinophilie est retrouvée en février et mars 1968 puis elle décroît progressivement sans que n'ait été retrouvée de cause (examen parasitologique : négatif) - Plaquettes : 225.000 Myélogramme : de richesse normale, comporte 6 lymphocytes et 4 plasmocytes. Biopsie médullaire : hypoplasie myéloïde, existence d'une prolifération lymphoïde polymorphe à tendance plasmocytaire et histiocytaire. Biopsie ganglionnaire : prolifération réticulo-plasmocytaire. (Diagnostic de sarcome plasmocytaire immature). Lymphographie : il existe un ganglion iliaque droit lacunaire certainement pathologique.

Au total, l'examen hématologique permet de conclure à un réticulo-sarcome plasmocytaire à localisation ganglionnaire et médullaire ; il s'accompagne d'une éosinophilie importante transitoire. Les lames de la biopsie de juin 1967 revues à l'hôpital Saint-Louis confirment le diagnostic de Sarcome de Bryll Simmers.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 76 g par litre, il existe sur l'électrophorèse un pic anormal d'environ 6 g par litre, alors que le taux de gamma globuline est de 25 g par litre. L'immuno-électrophorèse confirme l'existence d'une Ig M anormale lambda. L'Ig G et l'Ig A sont modérément augmentées. L'ultra-centrifugation analytique du sérum montre l'existence de 10 % de constituants 7S et de 5 % de constituants 19S.

Il existe une cryoglobulinémie dont le taux est de : 3,5 mg/ml. Sa température maximale de précipitation est de 15°. En immuno-électrophorèse, elle comporte essentiellement l'Ig M monoclonale sérique, mais également malgré les lavages répétés des traces de Ig G et d'alpha 2 lipo-protéine. La viscosité sanguine est de 2,3.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : négatif - Waaler-Rose : négatif - Recherche d'anticorps anti-nucléaires : négative en immunofluorescence - Test de Coombs : négatif - B.W. : positif - Test de Nelson : positif - Le taux du complément est normal - Les tests cutanés d'hyper-sensibilité retardée donnent des réactions normales, il existe après vaccination par le vaccin D.T. poliomyélite, une réponse normale.

FONCTION RENALE : Urée sanguine : 40 cg par litre - Protéinurie : 0,02 mg par minute (albumine en électrophorèse) - Urographie intra-veineuse normale - Biopsie rénale : néphrite interstitielle chronique, il existe de très minimes altérations glomérulaires (hypertrophie intercapillaire, quelques rares dépôts fibrinoïdes sous-endothéliaux). H.L.M. : normaux. P.S.P. : 55 % à la 45ème minute. Ionogrammes sanguin et urinaire : normaux.

AUTRES EXPLORATIONS : Fonction hépatique : l'excrétion de la B.S.P. est normale (2 % à la 45ème minute), une biopsie hépatique montre un foie dont l'aspect histologique est normal, (sans envahissement lymphoïde). Examen de l'hémostase : normal. Fond d'oeil ; test de Schirmer : normaux.

De nouvelles explorations radiologiques ont été entreprises en mars 1968 en raison d'une seconde hémorragie digestive : transit du grêle, lavement baryté, nouvelle rectoscopie ne permettent pas d'en retrouver l'étiologie. Il n'existe pas d'amylose sur la biopsie rectale.

EVOLUTION : En mars 1968, est entreprise une chimiothérapie comportant en cures discontinues Prednisone, Velbe, Méthylhydrazine, Caryolysine. Ce traitement est bien supporté et 6 cures sont effectuées entre mars 1968 et janvier 1969 ; à cette époque l'examen clinique est normal, les examens protéiques sont inchangés, la cryoglobulinémie a disparu ; la numération formule sanguine est normale (toute éosinophilie ayant disparu).

Il n'existe plus qu'une asthénie améliorée par la Prednisone 30 mg par 24 h, tandis que des injections mensuelles de Velbe sont poursuivies. En 1969, apparaît un second pic protéique étroit Ig G.

CONCLUSION : Réticulo-sarcome plasmocytaire, cryoglobulinémie Ig M-Ig G (?) Evolution régressive sous chimiothérapie, disparition de la cryoglobuline.

3°) CRYOGLOBULINEMIES DE TYPE III

OBSERVATION N° 21 -

Madame BOUL ..., née en 1901.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Aucun antécédent pathologique notable. Apparition en décembre 1967 d'une asthénie, d'un amaigrissement de 3 à 4 kg et d'une fièvre persistante autour de 38°, de quelques douleurs articulaires. Une splénomégalie très volumineuse est découverte et la malade est adressée dans le service du Professeur Jean Bernard à l'hôpital Saint-Louis.

Cliniquement existe une splénomégalie descendant jusqu'à la fosse iliaque gauche, le foie n'est pas perçu, il n'existe pas d'adénopathie périphérique. Aucun signe ne permet d'évoquer l'existence d'une cryoglobulinémie.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.800.000 - Ht : 39 % - HB : 13 g - G.B. : 6.100 - PN : 26 % - PE : 2 % - L : 68 % - M : 4 % - Plaquettes : 250.000
Myélogramme : 20 % de lymphocytes dans une moelle riche, 2 % de plasmocytes - Biopsie médullaire : il existe une infiltration lymphocytaire nodulaire évocatrice de leucémie lymphoïde chronique. La lymphographie est normale.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 78 g, l'électrophorèse est normale, l'immuno-électrophorèse montre l'existence d'IgG normales, une diminution importante de l'IgA et une augmentation de l'IgM qui apparaît légèrement incurvée, l'ultra-centrifugation en gradient de densité confirme qu'il s'agit d'une IgM monoclonale kappa, il existe une cryoglobulinémie mixte IgM - IgG au taux de 4500 gamma/ml sa température maximale de précipitation est de 25°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Test au Latex : 1/20 000
Waller-Rose : 1/600 - Anticorps anti-nucléaires positifs au 1/1 000 en immunofluorescence (aspect nucléolé) - Recherche de cellules LE : positive, agglutination au Latex nucléoprotéine : positif - Anticorps anti-tissus : négatif.

FONCTIONS RENALES : Urée sanguine : 20 cg - Protéinurie : néant.

EXPLORATIONS DIVERSES : La recherche d'un syndrome de Sjögren d'une arthrite rhumatoïde est négative (radiographies squelettiques normales, test de Schirmer Θ)
Les examens radiologiques digestifs sont normaux.

CONCLUSION : Leucémie lymphoïde chronique particulière par l'importance de la splénomégalie associée à une cryoglobulinémie asymptomatique.

EVOLUTION : Une radiothérapie splénique (3 000 R) a été entreprise : elle entraîne une régression importante de la splénomégalie qui est seulement palpable après la radiothérapie. Revue un an et demi plus tard, Mme M... va bien sans aucun traitement.

CONCLUSION : Leucémie lymphoïde chronique, sérologie lupique positive.
Cryoglobulinémie mixte asymptomatique.

OBSERVATION N° 22 -

Madame BOUT ..., née en 1910.

ANTECEDENTS : Syphilis à l'âge de 34 ans, les réactions sérologiques restent positives. Bronchites hivernales fréquentes à partir de 1962. Arthrose des genoux, de la colonne cervicale ayant entraîné de rares épisodes douloureux depuis 1962, enfin en 1966, Madame B ... a présenté deux crises d'urticaire, semblant succéder à l'ingestion d'aspirine. A noter enfin une section traumatique de médian droit.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En novembre-décembre 1967, diminution importante de l'acuité visuelle (Madame B ... était remailleuse), elle est alors suivie par le Docteur AUVERT à l'hôpital Saint-Louis : il existe un courant granuleux conjonctival et rétinien, la baisse de l'acuité visuelle semble expliquée par une hémorragie rétinienne (pôle inférieur), elle est adressée dans le service du Professeur Jean BERNARD.

Cliniquement : aucune symptomatologie n'évoque une cryoglobulinémie ; il existe une splénomégalie dépassant de 5 cm le rebord costal, le foie mesure 14 cm sur la ligne mamelonnaire. Il n'existe pas d'adénopathies périphériques.

Enfin une insuffisance aortique vraisemblablement d'origine syphilitique. L'état général est bon, cependant, l'on note un amaigrissement de 5 à 6 kg durant ces 6 derniers mois, l'apparition au mois de novembre-décembre de deux épistaxis.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.700.000 - Hb : 9 g - Ht : 28 % - Réticulocytes : 6,1 % - G.B. : 8.400 - PN : 50 % - PE : 13 % - Pb : 2 % - L : 18 % - M : 17 % ; cette éosinophilie disparaîtra durant le mois de janvier 1968 (les examens parasitologiques sont restés négatifs) - Plaquettes : 250.000 - Myélogramme : il existe au sein d'une moelle riche 7 à 10 % de lymphocytes, 2 ou 3 plasmocytes - Lymphographie : il existe au niveau de la chaîne iliaque, deux ganglions pathologiques rétro-cruraux de type sarcomateux. Une biopsie ganglionnaire enlèvera malheureusement un ganglion inguinal qui n'apparaissait pas pathologique sur la lymphographie, dont la structure histologique est normale.

La biopsie médullaire révèle une moelle de richesse normale.

L'anémie s'explique en partie par une hémolyse : la destruction périphérique des globules est multipliée par 3 (épreuve fer 59, chrome 51, Dr NAJEAN). Le volume sanguin est normal. L'importance de l'anémie semble cependant difficilement expliquée par la seule hémolyse périphérique.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 76 à 83 g par litre, il existe 37 g de γ globuline sur l'électrophorèse papier qui ne montre pas de pic protéique anormal. L'immuno-électrophorèse du sérum met en évidence une Ig M kappa monoclonale, mais aussi une augmentation portant sur les Ig G et à moindre degré sur l'Ig A.

Il existe une cryoglobulinémie au taux de 3.500 gamma par ml contenant en immuno-électrophorèse de manière prédominante une Ig M kappa mais aussi des Ig G hétérogènes, des traces d'alpha 2-lipo-protéine. Température maximale de précipitation de 20°.

L'ultra-centrifugation analytique du sérum montre l'existence de 24 % de constituants 7S, et de 19 % de constituants lourds 19S.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex négatif - Test de Waaler-Rose trouvé une fois positif au 1/64e, 3 autres déterminations resteront négatives entre 1967 et 1970.- Anticorps anti-thyroïdiens : négatifs - Anticorps anti-estomac : positif en immuno-fluorescence - Taux du complément : nul - Test de Coombs : il est positif

de type Ig M avec élution d'un anticorps anti I. Il existe initialement un taux élevé d'agglutinines froides (1/1 024e) s'accompagnant d'une hémolysine acide, il n'est plus que du 1/128e en février 1968, ultérieurement le titre d'agglutinines froides est normal ne dépassant pas le titre de 1/5 entre le 28 février 1968 et le mois de mai 1970.

FONCTION RENALE : Urée sanguine : 30 cg par litre - Clearance de la créatinine : 60 ml par minute - Protéinurie : 0,36 g par minute (albumine sur l'électrophorèse) - Urographie intra-veineuse : normale.

EXAMENS DIVERS : Fonction hépatique : normale (BSP : 2 % à la 45ème minute)
Radiographies squelettiques : ne retrouvent qu'une arthrose cervicale et une arthrose des deux genoux. Fond d'oeil : après un mois, s'il persiste une hémorragie rétinienne, le courant conjonctival a disparu, le test de Schirmer est négatif. Hémostase : le temps de saignement est allongé à 6 minutes (méthode du Duke), le temps de l' Ivy est de 30 minutes.

Le test de Salzman montre une diminution de l'adhésivité plaquettaire (30 %).

Si les tests cutanés d'hyper-sensibilité retardée vis-à-vis de la Candidine, de la Tuberculine, d'un antigène streptococcique sont positifs, la sensibilisation par le D.N.C.B. échoue.

La formation d'anticorps après vaccination anti-polymyélitique est normale. Au total, macro-globulinémie de Waldenström où cependant l'infiltration lymphoïde n'a pas reçu de confirmation histologique certaine (lymphographie pathologique).

EVOLUTION : Le traitement initialement conseillé est une chimiothérapie par le Chloraminophène à la dose de 10 mg par 24 h, après 3 plasmaphérèses effectuées durant l'hospitalisation.

Durant l'année 1968 surviennent à 3 reprises des poussées fébriles entre 38 et 39° pendant une à trois semaines qui resteront inexpliquées : en février et avril 1968, la fièvre disparaît spontanément. Une nouvelle hospitalisation dans le service du Professeur Jean BERNARD en août 1968 est motivée par une fièvre à 38-39° s'accompagnant cette fois d'une asthénie, d'un amaigrissement de 3 kg, l'examen clinique est inchangé, il existe une anémie à 2.300.000, le taux des plaquettes est inchangé et la formule sanguine montre 3.600 globules blancs, dont 76 % de neutrophiles et 10 % de lymphocytes. La ponction sternale retrouve quelques nids de plasmocytes et de cellules réticulaires, une laparoscopie montre un foie sensiblement normal, l'absence d'hypertension portale. Il n'existe pas d'hémorragies digestives (absences de varices oesophagiennes, absences de sang dans les selles).

Après 6 mois de Chloraminophène, la persistance d'une anémie à 8 g, l'existence d'une hémolyse conduit à un traitement par de la Prednisone à la dose de 1 mg par kg. Un mois après le chiffre de l'hémoglobine est à 10 g par litre, puis à 12 g en décembre 1968 alors que Madame B ... continue la Prednisone (0,5 mg/kg).

Madame B ... sera réhospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD au mois de mars 1969 pour une fièvre à 38°5 et 39°, accompagnée cette fois d'une hydarthrose du genou gauche (poussée aiguë d'arthrose), il persiste une anémie à 3.000.000, Hb : 10 g, entraînant de nouvelles plasmaphérèses et des transfusions. Par ailleurs, la Prednisone avait été arrêtée en janvier 1969, le Chloraminophène continué à la dose de 4 mg par jour.

En novembre 1969, 3 faits nouveaux :

1. l'existence de minimes signes au froid : acrocyanose des extrémités
2. découverte d'une masse abdominale sus-pubienne pour laquelle toute investigation étiologique sera refusée par la malade
3. une capsule rétractile de l'épaule gauche.

A cette époque, l'état général est satisfaisant.

G.R. : 4.100.000 - Test de Coombs : négatif - PT : 80 g par litre, gamma-globuline 25 à 28 g par litre, toujours sans pic sur l'électrophorèse papier.

En 1969, il existe toujours une cryoglobuline au taux de 2 mg par litre ; tandis qu'en ultra-centrifugation analytique, la fraction 19S ne mesure plus que 5 % des protéides totaux (contre 19 % initialement en 1967).

CONCLUSION : Macroglobulinémie de Waldenström évoluant depuis 3 ans, cryoglobulinémie mixte, Ig M - Ig G avec de rares manifestations au froid notées au cours de la dernière année.

La chimiothérapie a permis une diminution appréciable du pic pathologique Ig M kappa et du taux de la cryoglobuline.

OBSERVATION N° 23 -

Monsieur CAS ..., né en mai 1910.

ANTECEDENTS : A l'âge de 30 ans, ulcère duodénal confirmé radiologiquement, un traitement médical poursuivi environ pendant 2 ans fait disparaître la symptomatologie douloureuse.

HISTOIRE DE LA MALADIE : A l'âge de 56 ans apparaissent des douleurs de la cheville gauche qui est oedématisée et inflammatoire. De petites taches purpuriques sont alors remarquées pour la première fois au niveau des deux jambes. Ce premier épisode est régressif en une dizaine de jours sans traitement. Trois mois plus tard, réapparaissent un oedème douloureux atteignant les deux jambes, un prurit également aux membres inférieurs qui précède l'éclosion des taches purpuriques plus importantes (2 à 4 mm de diamètre) confluentes. Ces éléments remontent jusqu'à la racine des cuisses : un syndrome de Raynaud des deux membres supérieurs apparaît alors pour la première fois, il n'est pas influencé par le froid, il survient une à deux fois par mois, accompagnant le plus souvent une poussée purpurique. La Prednisone (20 mg par jour) alors conseillée améliore oedème et purpura, diminuant la fréquence et l'intensité des poussées.

Hospitalisé à Ajaccio en septembre 1966, l'examen clinique est normal. Il existe sur l'hémogramme une lymphocytose (6.800 G.B. dont 70 % de lymphocytes, pas de myélogramme), Prednisone (20 mg) et Chloraminophène (4 mg) sont prescrits jusqu'en janvier 1967.

Monsieur C ... est alors adressé dans le Service du Professeur OLMER à Marseille : Le purpura des membres inférieurs persiste, il n'existe plus de douleurs articulaires, l'examen clinique est normal, les examens biologiques alors pratiqués ne révèlent pas d'anomalies : hémogramme, myélogramme (riche, il comporte 8 % de lymphocytes), fonction rénale normale (il n'existe pas d'hématurie microscopique). Les protéides totaux sont à 52 g par litre dont 16 % de γ globuline. Tout traitement est suspendu.

En août 1967, il est à nouveau hospitalisé à Marseille pour une poussée purpurique importante, aggravée par l'arthostase ; les arthralgies réapparaissent et touchent les poignets, les articulations tibio-tarsiennes et parfois les genoux, cliniquement une discrète splénomégalie est constatée. Parmi les examens complémentaires prati-

qués, la numération formule sanguine est normale; sur l'électrophorèse sur papier, le taux des gamma globulines est normal. La recherche d'une allergie microbienne est vaine. Le traitement par la Prednisone est repris (30 mg) en raison de l'aggravation des signes cutanés et articulaires.

Ce traitement est poursuivi pendant les 9 mois qui suivent, son efficacité est difficile à déterminer, cependant les manifestations purpuriques réapparaissent tous les quinze jours ou tous les mois laissant derrière elles, une dermite ocre des membres inférieurs.

En mai 1968, Monsieur C ... est réhospitalisé à l'hôpital d'Ajaccio lors de l'apparition brutale d'une douleur thoracique constrictive intense, l'électrocardiogramme affirme l'existence d'une nécrose myocardique antéro-septale. L'évolution clinique est favorable sans incident. Les manifestations purpuriques et articulaires disparaissent pendant les deux mois où Monsieur C ... observe un repos complet.

En août 1968, parallèlement à la reprise de l'activité réapparaissent purpura et arthralgies (épaules, coudes, parfois genoux) n'entraînant aucune impotence fonctionnelle. Les mois qui suivent sont marqués par de nouveaux épisodes purpuriques et douloureux durant une dizaine de jours se répétant une à deux fois par mois.

En avril 1969, le purpura s'aggrave, il forme de larges placards purpuriques et ecchymotiques de plusieurs centimètres de diamètre, au niveau des jambes remontant jusqu'aux lombes et à la paroi abdominale. Les arthralgies sont rares.

En mai 1969, un moelena, précédé de quelques jours par des douleurs épigastriques, est rattaché à un ulcère duodénal (confirmé par les radiographies gastriques). Le traitement médical mis en oeuvre fait céder douleurs et hémorragies.

La découverte d'une hyperleucocytose avec lymphocytose (15 000 G.B., 70 % de lymphocytes) et d'une insuffisance rénale (urée : 80 cg, protéinurie : 0,5 g par 24 heures, alors que le mois précédent l'urée était normale, la protéinurie absente) entraîne son hospitalisation à l'hôpital Saint-Louis dans le service du Professeur Jean BERNARD.

Il existe alors (juin 1969) :

- Un purpura étendu des membres inférieurs remontant aux fesses et aux lombes et sur la partie inférieure de la paroi abdominale.
- Des arthralgies diffuses n'entraînant aucune impotence fonctionnelle.
- Enfin, une hépato-splénomégalie modérée.
- La tension artérielle est normale (15-9).

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : Il permet d'affirmer une leucémie lymphoïde chronique : Hémogramme : G.R. : 3.700.000 - HB : 12,5 g - Ht : 36 % - G.B. : 10.000 - PN : 15 % - PE : 2 % - L : 78 % - Plaquettes : 105.000 - Myélogramme : richesse normale, 25 % de grands lymphocytes, 1 % de plasmocyte..

Il existe une hyposidérémie (40 gamma % avec SAT 12 %) semblant secondaire au récent saignement digestif.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : Il existe une CG mixte Ig M-Ig G au taux de 1,6 mg par ml étudiée. Température de précipitation : 33°. Les protides totaux sont diminués : 52 g par litre et il existe une très profonde hypo-gamma-globulinémie. Dosé par la méthode de MANCINI, les immuno-globulines Ig G et Ig A sont franchement diminuées : G = 750 gamma/ml - A = 315 gamma/ml.

L'Ig M, par contre, est élevée et apparaît en immuno-électrophorèse légèrement incurvée et de mobilité cathodique ; son taux est de 1 000 gamma par ml.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Waaler-Rose : 1/360 - Latex : 1/2 000 - B.W. : négatif - Anticorps anti-thyroïdien : négatif - Anticorps

anti-estomac : négatif - Taux du complément : non déterminé - Anti-streptolysine : 20 unités.

FONCTIONS RENALES : Urée : 80 cg - Ionogramme sanguin : normal - Protéinurie : 1,5 mg par 24 heures (diffuse en électrophorèse) - UIV (sous perfusion) : normale - HLM : 30 000 à 200 000 hématies/minute - Culot urinaire stérile - Clearance de la créatinine : 32 ml par minute.

Biopsie rénale : Au microscope optique, il existe une prolifération endothéliale diffuse touchant tous les glomérules, il existe des dépôts endo-membraneux peu nombreux surtout d'importants dépôts intra-capillaires (thrombi hyalins).

Immunofluorescence : Le sérum Ig M montre une positivité au niveau des thrombi et des dépôts endo-membraneux. Le sérum anti-Ig A est positif au niveau des thrombi et des dépôts endo-membraneux. Le sérum anti-Ig G est positif au niveau des dépôts endo-membraneux. Le sérum anti-bêta 1 C montre une fluorescence d'aspect granuleux au niveau de la membrane basale.

EXPLORATION HEPATIQUE : Transaminases et phosphatases alcalines normales. L'épuration de la BSP est anormale ($P 1 = 0,78$), l'absence de biopsie hépatique ne permet pas de préciser la nature de l'atteinte hépatique (infiltration lymphoïde, il n'existe pas d'intoxication éthylique franche).

DIVERS : Fond d'oeil, recherche d'un syndrome de Sjögren, étude radiologique du squelette sont normales. Les radios gastriques retrouvent une niche ulcéreuse au niveau du duodénum. L'électrocardiogramme est normal ; il n'existe pas de séquelles électriques dues à une nécrose ancienne.

Les biopsies musculaires et cutanées ne montrent pas d'anomalies.

EVOLUTION : Une chimiothérapie est conseillée : Chloraminophène : 6 mg par jour et abstention des Corticoïdes en raison de l'ulcère duodénal.

Deux mois plus tard, survient un décès de cause indéterminé. Pas d'autopsie.

CONCLUSIONS : Leucémie lymphoïde chronique avec cryoglobulinémie mixte, déficit profond en Ig G et Ig A, Ig M anormale (1 mg par ml), absence cependant de tout accident infectieux. La symptomatologie liée à la cryoglobuline domine la scène clinique. Nécrose myocardique. Néphropathie proliférative avec dépôt d'immunoglobulines observé en immunofluorescence sur la biopsie rénale.

OBSERVATION N° 24 -

Monsieur DAV ... André, né en 1912.

ANTECEDENTS : Infections fréquentes de la sphère O.R.L. depuis 1940 (11 otites) broncho-pathie fréquemment surinfectée depuis 5 ans.

ANTECEDENTS FAMILIAUX : 16 frères et sœurs dont 6 sont décédés avant l'âge de 10 ans (4 par accidents infectieux : méningite, péritonite, rougeole).

HISTOIRE DE LA MALADIE : En mai 1969, apparition d'une altération importante et récente de l'état général avec un amaigrissement de 12 kg, d'un purpura pétéchial des membres inférieurs évoluant par poussées vite résolutive, elles sont augmentées par l'orthostatisme, ne sont pas influencées par le froid, il n'existe pas d'acrocyanose.

Des douleurs musculaires des membres inférieurs des arthralgies fugaces des genoux sans signes inflammatoires, des crampes dans les mollets prenant volontiers le type de douleurs en éclair apparaissent parallèlement à ces poussées purpuriques. Il est alors hospitalisé dans le service du Professeur BERNIER à l'hôpital Saint-Lazare puis adressé au Professeur SELIGMANN.

Cliniquement, il existe une hépatomégalie de 13 cm sur la ligne médio-claviculaire, une splénomégalie importante. Il n'existe pas d'adénopathies superficielles.

L'examen clinique est par ailleurs normal en particulier l'on ne note pas d'anomalie neurologique, il n'existe pas de signe clinique d'un syndrome de Sjögren.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.300.000 - Ht : 44 % - Réticulocytes : 1 % - G.B. : 6.200 - PN : 71 % - L : 16 % - Plaquettes : 250.000 - Myélogramme : normal comportant 12 % de lymphocytes - Biopsie médullaire mettant en évidence une infiltration lymphoïde - Lymphographie très pathologique surtout au niveau de la chaîne iliaque gauche.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 74 g dont 6 g de gamma-globuline sur l'électrophorèse papier où on peut deviner l'existence d'un pic homogène en position gamma. L'immuno-électrophorèse confirme l'existence d'une Ig M kappa monoclonale, il existe une diminution importante de l'Ig G et de l'Ig A globuline.

Une cryoglobuline mixte M-G est également mise en évidence, son taux est de 4 g par litre (cryocrite 5 %). Après passage à 56° du sérum, le cryocrite passe à 18 %. Sa température maximale de précipitation est de 36°.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : Test de Coombs : négatif - Test du Latex : négatif - Waaler-Rose : négatif - B.W. : négatif - Taux du complément : 16 puis 6 unités (N = 42) - Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence.

FONCTION RENALE : Celle-ci est normale. La clearance de la créatinine est à 80 ml/min, il n'existe pas d'hématurie microscopique, il n'existe pas de protéinurie.

FONCTION HEPATIQUE : Syndrome rétionnel avec phosphates alcalines à 58 unités King, une première pente de la B.S.P. à 9,24 %, une seconde pente à 0,75 %. Le taux de prothrombine est à 60 %. La laparoscopie montre l'existence d'un foie d'aspect blanchâtre et la biopsie hépatique confirme l'existence d'un envahissement lymphocytaire hépatique.

EXAMENS DIVERS : Recherche de varice oesophagienne et transit gastro-duodénal normaux. Il n'existe pas de syndrome sec (test de Schirmer négatif). Etude radiologique du squelette normale. Etude de l'hypersensibilité retardée normale (2 antigènes positifs, 1 négatif, la tuberculine). Immunité humorale sensiblement normale (iso-hémagglutinines normales, anti-streptolysine 7 unités, anticorps anti-poliomyélitiques normaux).

CONCLUSIONS : Lympho-sarcome découvert lors d'une altération de l'état général, de poussées purpuriques avec cryoglobulinémie mixte M-G, hypo-gamma-globulinémie.

OBSERVATION N° 25 -

Madame DUL ... Madeleine, née en 1908.

HISTOIRE DE LA MALADIE : C'est en 1959 qu'apparaît brutalement une phlébite de la jambe gauche accompagnée d'une asthénie, de fièvre, d'arthralgies diffuses prédominant au niveau des grosses articulations (genoux, chevilles) sans manifestations inflammatoires objectives. Au 15ème jour, survient un purpura des membres inférieurs, de type vasculaire touchant les deux membres inférieurs remontant jusqu'à l'abdomen, il s'accompagne d'un léger oedème douloureux des extrémités.

Après guérison de cette phlébite, entre 1959 et 1963, les poussées purpuriques se répèteront ; chaque année, il existe 4 ou 5 épisodes toujours identiques durant 5 à 10 jours avant de s'effacer. En 1960 apparaît pour la première fois une acrocyanose des mains avec parfois une ébauche de syndrome de Raynaud nettement influencé par le froid. Les premières constatations biologiques datent de l'année 1960. Le test du Latex est négatif, la vitesse de sédimentation est à 30 mm à la première heure.

En 1963, Madame D ... est vue pour la première fois à la consultation du Professeur SELIGMANN : Cliniquement, existe une discrète splénomégalie, et deux petites adénopathies axillaires gauche et sus-claviculaire dont la cytologie est normale. La numération formule sanguine, les myélogrammes comme nous le reverrons ne montrent aucun signe d'infiltration lymphoïde.

A cette date, est découverte une cryoglobulinémie mixte : il existe dans le sérum un petit pic pathologique Ig M de 6 à 8 g par litre, une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G.

Entre 1959 et 1963, Madame D ... était soumise à une cortico-thérapie prolongée : 30 à 50 mg de Prednisone par jour lors des poussées purpuriques, avec une dose d'entretien variant entre 10 et 30 mg par jour.

A partir de 1963, le traitement comporte : Plaquenyl 2 à 4 comprimés par jour et une diminution progressive de la cortico-thérapie qui sera définitivement arrêté en février 1966. Ce traitement hormonal entraînait toujours une amélioration des douleurs par contre, il paraissait pratiquement inefficace sur les manifestations purpuriques.

En 1964, les manifestations cutanées sont inchangées, mais les signes articulaires s'aggravent : apparition d'arthralgies des deux mains prédominant au niveau du poignet et des articulations métacarpo-phalangiennes, au niveau de la hanche droite. Il s'agit de douleurs de type mécanique à prédominance matinale, cédant au cours de la journée.

En novembre 1966, survient un nouvel épisode douloureux articulaire avec manifestations inflammatoires objectives au niveau des articulations du carpe et des méta-carpo-phalangiennes des deux mains (Docteur BENOIST). Le diagnostic d'arthrite rhumatoïde apparaît alors le plus vraisemblable : le test au Latex est positif depuis 1964. Le Waaler-Rose est négatif.

En décembre 1967, en raison de l'apparition progressive de déformation articulaire, d'une synovite particulièrement invalidante au niveau du médius gauche une synovectomie est faite (Docteur CAUCHOIX), l'examen histologique ne retrouvant pas d'anomalie caractéristique d'une arthrite rhumatoïde.

Entre 1967 et 1970, manifestations articulaires et cutanées sont inchangées mais successivement une bronchite puis un abcès dentaire cependant traités par les antibiotiques déclenchent une poussée purpurique plus importante faite d'éléments nombreux siégeant au niveau des cuisses mais aussi des membres supérieurs. Il s'agit d'éléments ecchymotiques et purpuriques de taille variable, les plus importants mesurant 2 cm de diamètre environ.

Il est à noter qu'au cours de cette longue évolution si le froid semble un facteur essentiel dans l'apparition d'une acrocyanose voire d'un syndrome de Raynaud, il est le plus souvent étranger à l'apparition des poussées purpuriques, par exemple, un séjour en montagne, par temps très froid, n'a durant l'hiver 1969 déclenché aucune manifestation cutanée.

Durant ces 11 années, Madame D ... a été régulièrement suivie à la consultation du Professeur SELIGMANN, les explorations ont été pratiquées durant deux hospitalisations en 1963 et en décembre 1967 dont nous regroupons ici les résultats, l'évolution n'ayant amené aucune modification sinon dans les manifestations articulaires comme nous l'avons dit.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.200.000 - HB : 14 g - Ht : 40 % - Réticulocytes : 2 % - G.B. entre 2.500 et 8.000 - PN : 60 à 80 % - Le chiffre des lymphocytes périphériques n'ayant jamais dépassé 2 000/mm³ - Plaquettes : 200.000. 10 myélogrammes n'ont pas retrouvé un chiffre de lymphocytes supérieur à 25 % (de 4 à 25 % au sein d'une moelle riche, il existe de 0 à 4 % de plasmocytes). Une biopsie médullaire pratiquée en 1967 retrouve un îlot lymphoïde au sein d'une moelle normale. La lymphographie est normale. Une biopsie ganglionnaire pratiquée en 1963 ne montrait qu'un aspect inflammatoire non spécifique.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 80 g, gamma globulines : 10 g par litre, il existe un pic anormal sur l'électrophorèse en gélose : en immuno-électrophorèse, il s'agit d'une Ig M kappa accompagnée d'une diminution modérée de l'Ig G et de l'Ig A, l'ultra-centrifugation du sérum retrouve 7 % de constituants 19S et 9 % de constituants 7S.

Le taux de cryoglobuline Ig M - Ig G est de 3 mg par ml. L'ultra-centrifugation de la cryoglobuline isolée montre 24 % de constituants 7S et 76 % de constituants 19S, après séparation sur sephadex G 200 chacun des deux constituants isolés ne précipite pas au froid séparément, la cryoprécipitation est de nouveau obtenue lorsque les deux constituants sont en présence. La température maximale de précipitation est de 35°, le taux de la cryoglobuline ne variera pas durant ces 11 années de l'évolution.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : Test du Latex : positif au 1/10 000 à partir de 1964 - Waaler-Rose : négatif - B.W. : négatif - Test de Coombs : négatif - Anti-corps anti-tissu : négatif - Le taux du complément est nul - Il n'existe pas de cellules LE - Il n'existe pas d'anticorps anti-nucléaires en immunofluorescence.

FONCTION RENALE : Celle-ci est normale : Urée sanguine normale ; Protéinurie absente. HLM : normaux. Clearance de la créatinine : 71 ml par minute. Elimination de la P.S.P. : normale.

EXPLORATIONS DIVERSES : Biopsie rénale (1967) : normale. Etude radiologique du squelette : il existe des déformations articulaires au niveau du carpe et des métacarpophalangiennes compatibles avec une arthrite rhumatoïde (1966).

La recherche d'un syndrome de Sjögren est négative. L'examen ophtalmologique est normal. Il n'existe pas de courant granuleux, le test de Schirmer est négatif.

La fonction hépatique est normale. Rétention de la B.S.P. 2 % à la 45ème minute. La perception d'un goût très discret a fait pratiquer une exploration thyroïdienne dont les résultats sont normaux.

CONCLUSION : Arthrite rhumatoïde. Cryoglobulinémie mixte Ig M kappa Ig G.

OBSERVATION N° 26 -

Madame FOU ..., née en 1927.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En 1947 est découverte une tuméfaction parotidienne bilatérale ayant fait porter le diagnostic de tumeur mixte de la parotide. Une radiothérapie (doses non précisées) est alors entreprise ; elle laisse une atrophie parotidienne avec xérostomie.

En 1950, apparition de conjonctivites à répétition, surtout d'éruptions purpuriques : il s'agit d'un purpura vasculaire, de type pétéchiial : le froid est étranger à son apparition, l'orthostatisme favorise ces poussées purpuriques qui prédominent aux membres inférieurs. Parallèlement apparaît une urticaire généralisée succédant parfois à l'ingestion de légumes verts, artichaut en particulier.

Ces divers épisodes se répètent de manière initialement espacée 2 à 3 fois l'an ; depuis 1964, ils sont plus fréquents, environ une dizaine de fois chaque année.

A cette époque également apparaissent des douleurs prédominant aux membres inférieurs, ainsi que des poussées thermiques spontanément résolutive qui ne paraissent pas expliquées par un foyer infectieux.

En avril 1964, Madame F ... est hospitalisée pour la première fois à l'hôpital Claude Bernard (Service du Professeur BASTIN), l'examen clinique note alors une pharyngite et une blépharite, une adénopathie jugulo-carotidienne. Il n'existe pas d'hépatosplénomégalie.

Parmi l'examen pratique, l'on note :

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.000.000 - Hb : 12 g - G.B. : 4.000 - PN : 55 - L 35 - Plaquettes : 90.000.

PONCTION STERNALE : Moelle riche comportant 9 % de lymphocytes, de morphologie normale.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 65 g par litre. Il existe sur l'électrophorèse en gélose un pic protéique étroit d'environ 8 g par litre. L'immuno-électrophorèse affirme l'existence d'une macroglobulinémie. L'ultra-centrifugation du sérum montre l'existence de 10,5 % de constituants 19S. Le taux des Ig G et Ig A est sensiblement normal. Il existe une cryoglobulinémie Ig M Ig G au taux de 3,6 mg/ml.

AUTRES EXAMENS IMMUNOLOGIQUES : Test du Latex : fortement positif.
Test de Coombs : négatif.

FONCTIONS RENALES : Protéinurie : absente - Urée sanguine : 40 cg par litre.

EVOLUTION : En septembre 1964, survient une asthénie importante puis des oedèmes malléolaires, enfin un épisode fébrile justifiant une nouvelle hospitalisation à l'hôpital Claude Bernard : l'état clinique est préoccupant. Il existe une insuffisance cardiaque majeure avec anasarque. La tension artérielle est à 19-13. Il existe une conjonctivite bilatérale avec sécheresse oculaire, une extinction de voix avec à l'examen O.R.L. une muqueuse érythémateuse et sèche. Il n'y a ni adénopathie ni hépatosplénomégalie. L'examen neurologique est normal. Une insuffisance rénale majeure avec anurie le 3ème jour de l'hospitalisation impose son transfert à l'Hôtel-Dieu dans le service du Professeur DEROT (Dr PETROVER).

La diurèse est alors inférieure à 100 ml par 24 h, l'urée sanguine atteint 260 cg par litre, il existe une acidose métabolique (bicarbonate 12 mEq par litre, pH 7,28),

en 48 h, une dialyse péritonéale permet de contrôler l'insuffisance cardiaque (perte de 5 kg) et l'insuffisance rénale.

Durant la première semaine, la diurèse reste inférieure à 300 cc par 24 h, le 6ème jour est pratiquée une exsanguino-transfusion, le lendemain la diurèse atteint 800 ml par 24 h. A partir du 8ème jour, et durant 20 jours, des plasmaphérèses quotidiennes sont répétées, la diurèse augmente régulièrement dépassant 1 l 500 par 24 h, la clearance de la créatinine est alors de 33 ml par minute. Après un mois d'hospitalisation, l'état rénal est satisfaisant : l'urée sanguine est de 70 cg par litre ; clearance de la créatinine : 40 ml/minute.

Un mois après, Madame F... est réadressée à l'Hôtel-Dieu : l'oligurie est réapparue et le volume des urines ne dépassera plus 300 ml par 24 h en dépit de la reprise de plasmaphérèses (5 au total) et de 3 dialyses péritonéales.

Décès lors d'un collapsus précédé de violentes douleurs de l'hypochondre gauche.

Les explorations pratiquées pendant cette période sont les suivantes :

EXAMEN HAMATOLOGIQUE : L'état hématologique reste stable. G.R. : 3.000.000 G.B. : 10.000 dont 88 % de PN. Un nouveau myélogramme ne montre pas d'anomalies.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : Les anomalies protéiques persistent inchangées.

FONCTION RENALE : Les reins sont de situation et de taille normale sur des radiographies sans préparation. Il existe une protéinurie entre 1 et 2 mg par minute, elle est diffuse en électrophorèse, il n'existe pas de protéine de Bence-Jones.

Durant la phase oligurique, la concentration uréique urinaire reste élevée, supérieure à 15 g/l, la natriurie est basse, inférieure à 20 mEq par litre.

Biopsie rénale : Elle a été pratiquée lors de la reprise de diurèse succédant au premier épisode anurique : 2/3 des anses capillaires glomérulaires apparaissent obstruées par des dépôts de matériel anhyste prenant la coloration de Masson, intensément PAS positif, ils ne contiennent pas de fibrine, ni de substance amyloïde. Les cellules épithéliales possèdent un cytoplasme parfois hypertrophique, quelques cellules endothéliales sont turgescentes. Les vaisseaux apparaissent normaux hormis ceux du pôle vasculaire, les dépôts se poursuivant parfois dans la lumière de l'artériole afférente.

AUTOPSIE : Macroscopiquement, l'on retrouve de nombreuses adénopathies ilio-lombaires et para-aortiques, une hépato-splénomégalie.

Histologiquement, il existe une infiltration cellulaire lympho-plasmocytaire diffuse au niveau du foie, des ganglions latéraux aortiques, du pancréas, des poumons.

Les empreintes médullaires ne permettent pas de trouver d'infiltrats lymphoplasmocytaires. Il existe au niveau de la rate quelques îlots plasmocytaires. La lésion rénale était identique à celle observée lors de la biopsie.

CONCLUSIONS : Macroglobulinémie de Waldenström (affirmée à l'autopsie) avec cryoglobulinémie mixte. Les symptômes sont étagés sur 20 années, une insuffisance rénale anurique régressive (plasmaphérèse, exsanguino-transfusion) entraînera finalement le décès. Dépôts PAS positif dans les capillaires glomérulaires.

OBSERVATION N° 27 -

Madame FRE ..., née en 1903.

ANTECEDENTS : En 1948, apparition d'un syndrome de Raynaud, touchant les deux membres supérieurs aggravé par le froid, peu invalidant. En 1950, apparition d'épistaxis importante dont on ne retrouvera pas la cause mais nécessitant deux transfusions. En 1965, défaillance cardiaque rapportée (Professeur LENEGRÉ) à un rétrécissement mitral en fibrillation auriculaire alors que n'existait aucun antécédent rhumatismal. Enfin, en 1962, lors d'un examen systématique, découverte d'une réaction de Bordet-Wasserman positive qui entraînera un traitement spécifique par des injections de Pénicilline et de Bismuth.

HISTOIRE DE LA MALADIE : L'année 1967 est marquée par l'apparition d'une part de douleurs articulaires touchant de manière symétrique les deux mains, prédominant aux articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes proximales sans modification inflammatoire locale et avec une raideur matinale et d'autre part de symptômes déclenchés ou aggravés par le froid : acrocyanose des extrémités, livedo des membres supérieurs, douleurs des membres inférieurs à type de fourmillement, de crampes, de sensation de brûlure. Madame F... est hospitalisée en mai 1969 dans le service du Professeur Jean BERNARD.

Cliniquement, l'on note :

1/ Les signes de la cardiopathie mitrale, en arythmie complète, un traitement au long cours digitalique et diurétique ayant été entrepris depuis 1965.

2/ Des déformations articulaires minimales au niveau du carpe et des deux premières articulations métacarpo-phalangiennes des deux mains compatibles avec une arthrite rhumatoïde

3/ Un aspect scléro-dermique mineur au niveau des doigts et du pourtour buccal (pli radié).

Le foie, la rate ne sont pas perçus, il n'existe pas d'adénopathies périphériques. Il n'existe pas d'anomalie à l'examen neurologique en dehors d'une diminution des réflexes achilléens. La prise des oscillations est sensiblement normale aux membres inférieurs.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.600.000 - Hb : 12 g - Ht : 38 % - G.B. : 5.100 - PN : 66 % - L : 26 % - Plaquettes : 300.000 - Myélogramme : 5 % de lymphocytes et 4 % de plasmocytes.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 99 g, dont 36 g de gamma-globulines sur l'électrophorèse sur papier. L'immuno-électrophorèse montre une augmentation diffuse et importante des 3 immuno-globulines, G, A, M. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G, cryocrit 2 %, 400 gamma par ml. La température de précipitation est de 24°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : 1/200e - Waaler-Rose : 1/256e - Anticorps anti-nucléaires : positifs au 1/1000 avec des aspects mouchetés et homogènes en immunofluorescence - Recherche de cellules LE : positive - Anticorps anti-nucléo-protéines : positifs - Anticorps anti-thyroïdien : positif au 1/100e - Test de Coombs : négatif - Présence de thrombo et de leuco-agglutinines (test de consommation de l'antiglobuline).

EXPLORATIONS RENALES : Urée sanguine : 40 cg par litre - Protéinurie : 0,01 mg par minute - HLM : normaux - Clearance de la créatinine : 70 ml par minute.

EXPLORATIONS DIVERSES : Les radiographies squelettiques retrouvent au niveau des mains, des lésions d'arthrite rhumatoïde. L'examen oculaire retrouve un courant granuleux, il n'existe aucun signe de syndrome de Sjögren. Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales. Le dosage de l'iode hormonal est normal ainsi que la fixation thyroïdienne. Radio-cinéma oesophagien : aucune anomalie évocatrice de sclérodermie.

CONCLUSION : Arthrite rhumatoïde, sérologie lupique positive, ébauche de sclérodermie, cryoglobulinémie mixte accompagnant une hyper-immunoglobulinémie importante et diffuse.

EVOLUTION : Le Plaquenil (2 à 3 comprimés par jour) apportera un soulagement articulaire très net (Corticostéroïdes non supportés). Par contre, la symptomatologie au froid s'accroît, acrocyanose, douleurs des membres inférieurs.

En juin 1969, apparition d'un purpura de type vasculaire des membres inférieurs ; fines taches purpuriques discrètes touchant les deux jambes ; surtout apparition d'une sécheresse buccale sans hypertrophie parotidienne.

Madame F... est alors réhospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD. Cliniquement, si les signes rhumatoïdes ne se sont pas modifiés, l'acrocyanose, les douleurs des membres inférieurs, le syndrome de Raynaud dominent la scène clinique. L'examen est normal, foie et rate ne sont pas perçus, il n'existe pas de modifications neurologiques. L'existence d'un syndrome de Sjögren est affirmé par le test de Schirmer montrant l'absence de sécrétation lacrymale, le test du rose bengale est positif.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.000.000 - Hb : 12 g 5 - G.B. : 6.000 - PN : 70 % - L : 26 % - Plaquettes : 173.000.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 100 g par litre, dont 40 g par litre de γ globulines, le taux de la cryoglobuline a franchement augmenté : le cryocrit étant passé de 2 à 7 % en deux ans. L'Ig M de la cryoglobuline isolée par une ultra-centrifugation en gradient de densité comporte un seul type de chaînes légères : kappa.

Les modifications immunologiques persistent, le taux du complément est nul, l'étude de la fonction rénale montre une diminution de la clearance de la créatinine (33 ml/minute) d'interprétation difficile (cardiopathie mitrale). La recherche d'une prolifération lymphoïde est limitée étant donnée l'état général de la malade à un myélogramme qui montre 20 % de lymphocytes, 4 % de plasmocytes.

L'aggravation liée au froid, l'augmentation de la cryoglobulinémie et des gamma-globulines conduisent à proposer un traitement associant Plaquenil et Chloraminophène.

CONCLUSION : Arthrite rhumatoïde, sclérodermie, sérologie lupique positive, apparition d'un syndrome de Sjögren, augmentation franche du taux de la cryoglobulinémie entre 1967 et 1969.

OBSERVATION N° 28 -

Madame GER ..., née en 1900.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Il n'existe pas d'antécédents pathologiques notables avant 1962. Madame G ... est alors hospitalisée dans le service du Professeur TU-RIAF pour un syndrome de Sjögren et un syndrome de Raynaud, ceux-ci sont apparus dans les mois précédant l'hospitalisation : sécheresse buccale, kérato-conjonctivite, syndrome de Raynaud des deux mains influencé par le froid.

L'examen clinique est normal, le syndrome de Sjögren est confirmé par un test de Schirmer (absence de sécrétion oculaire) par une sialographie qui montre une dilatation des canaux salivaires compatible avec ce diagnostic.

L'examen hématologique est normal, il existe une hyper-gammaglobulinémie à 25 g par litre et une cryoglobulinémie.

La recherche d'anticorps anti-nucléaires est négative.

Madame G ... suivra pendant 1 an un traitement par de faibles doses de Prednisonne (20 à 30 mg par jour).

En 1962 et 1966, l'état général reste bon, le syndrome de Raynaud reste modéré. Elle est hospitalisée en octobre 1966 dans le service du Professeur HAMBURGER * pour une insuffisance rénale découverte lors d'une infection urinaire.

L'on retrouve alors : un syndrome de Sjögren ; le foie et la rate sont normaux. Il n'existe pas de ganglion périphérique. Il n'existe pas de purpura.

L'examen neurologique est sensiblement normal, l'on note cependant des paresthésies distales et quelques troubles discrets de la sensibilité profonde (impression de marcher sur du coton, sensibilité au diapason mal perçue). Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux, il n'existe pas de signes pyramidaux.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.900.000 - Ht : 30 % - G.B. : 12.400 - PN : 56 % - PE : 2 % - M : 2 % - L : 40 % - Myélogramme : 6 à 10 % de lymphocytes. Il n'a pas été pratiqué de biopsie médullaire ou de lymphographie.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 83 g, il existe un pic sur l'électrophorèse et en immuno-électrophorèse une augmentation des Ig G, une augmentation plus modérée de l'Ig A et un arc Ig M kappa. La cryoglobulinémie est de 1 g par litre, elle est mixte Ig M - Ig G, l'Ig M est monoclonale kappa ; l'ultra-centrifugation de la cryoglobuline isolée comporte 60 % de 7 S et 40 % de 19 S.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Latex positif au 1/640e - Waaler-Rose : 1/512e - Anticorps anti-nucléaires : négatifs - B.W. : négatif.

FONCTION RENALE : Urée sanguine : 0,65 puis 1,20 g en septembre 1966. Protéinurie : 0,2 mg par minute (BJ Kappa) ; HLM : il n'existe pas d'hématurie microscopique mais une infection urinaire avec 30.500 leucocytes minute et une infection à colibacille. Il existe une acidose hyperchlorémique (PH : 7,27 - chlore 110 - Na 137 - K 3,7). Calcémie : 80 mg. Clearance de l'urée : 20 ml/mminute, clearance de la créatinine : 30 ml/mminute.

* Nous remercions le Professeur HAMBURGER d'avoir bien voulu nous communiquer cette observation.

EXPLORATIONS DIVERSES : Le fond d'oeil est normal. Il n'existe pas de signe clinique radiologique d'arthrite rhumatoïde, la recherche d'une amylose est négative.

EVOLUTION : Elle est marquée en septembre 1966 par l'apparition d'un épanchement pleural lymphocytaire (70 % de lymphocytes), la biopsie pleurale ne montre qu'un aspect non spécifique. En octobre 1966, survient un décès de cause non déterminée.

AUTOPSIE : La plèvre gauche est épaissie, symphysée, contient 400 cc de liquide séro-fibrineux, le foie est muscade d'aspect légèrement grenu, les reins sont petits, congestifs, la corticale paraît un peu atrophiée. L'examen microscopique retrouve au niveau du poumon, une infiltration cellulaire péri-bronchique lymphocytaire ; il existe de nombreux foyers de cellules rondes. Au niveau du rein, l'on remarque, un petit pourcentage de paires à cacheter, tous les autres glomérules présentent d'une part une discrète prolifération des cellules endocapillaires qui apparaissent turgescentes, d'autre part de volumineux podocytes ; la coloration argentique est normale. Mais dans la lumière des capillaires existent parfois des thrombi hyalins PAS positifs, vert lumière positifs qui ne prennent pas les colorants de l'amylose ; la paroi glomérulaire est normale au niveau de ces dépôts, les autres vaisseaux rénaux montrent une endartérite fibro-élastique sans particularité. Il existe une régression atrophique des tubes rénaux. L'interstitium rénal est envahi par une infiltration cellulaire à prédominance corticale lympho-plasmo-histiocytaire. Au niveau du foie existe une infiltration lymphoïde discrète. Enfin existe une périvasculite diffuse avec parfois des aspects de thrombose hyaline au niveau du pancréas, de la peau, des artères péri-urétérales et utérines, au niveau de nombreuses artéioles hépatiques.

L'examen de la langue et des glandes salivaires confirme le diagnostic de Syndrome de Sjögren.

L'examen de la moelle osseuse montre de petits foyers de cellules lymphoïdes.

CONCLUSION : Syndrome de Sjögren, macro-globulinémie de Waldenström avec infiltration lymphoïde diffuse, cryoglobulinémie mixte. Néphropathie glomérulaire.

OBSERVATION N° 29 -

Madame GOU ... Pervenche, née en mars 1911.

ANTECEDENTS :

Médicaux : nombreux séjours en Extrême-Orient, Madame G ... était en effet infirmière militaire : colite amibienne en 1938, plusieurs accès palustres. Rougeole à l'âge de 28 ans, 2 poussées urticariennes à l'âge de 30 et 35 ans.

Chirurgicaux : Hystérectomie (cause non précisée) à l'âge de 28 ans ; cholécystectomie à l'âge de 35 ans pour une lithiasé non surinfectée. Il n'existe aucun antécédent familial particulier.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En 1961, apparition d'un syndrome de Raynaud atteignant initialement le médius gauche, apparaissant plus volontiers au froid. En 1962, les attaques vaso-motrices deviennent plus fréquentes, intéressant les deux mains, non douloureuses mais électivement déclenchées par le froid qui provoque parfois des marbrures au niveau des cuisses. En 1965, apparaît un purpura ecchymotique des membres inférieurs qui entraîne son hospitalisation dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis.

EXAMEN CLINIQUE : Il existe un purpura vasculaire des membres inférieurs, limité à quelques taches ecchymotiques de la face interne des cuisses et un purpura des jambes. Quelques taches purpuriques sont notées au niveau du voile du palais. Le syndrome de Raynaud apparaît une à deux fois par mois, il s'accompagne parfois de très discrets oedèmes des membres inférieurs, de paresthésies distales.

Le reste de l'examen clinique est normal : foie et rate ne sont pas perçus, les aires ganglionnaires sont libres en dehors d'un ganglion axillaire gauche isolé de très petit volume.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.900.000 - Ht : 40 % - HB : 13 g - Réticulocytes : 2 % - G.B. : 3.400 - PN : 68 % - L : 20 % - Le myélogramme est normal comportant 2 lymphocytes et 4 plasmocytes, la biopsie médullaire montre une hypoplasie modérée sans infiltration lymphocytaire. La lymphographie montre une hyperplasie des ganglions iliaques externes dont la morphologie est normale. Une radiographie de contrôle effectuée 6 mois plus tard sera normale.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 85 g, gamma-globulines 19 g sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse montre une augmentation portant sur les IgG et IgM. Il existe une cryoglobulinémie mixte IgM - IgG au taux de 1 mg par ml, sa température maximale de précipitation est de 29°. L'ultra-centrifugation du sérum montre 82 % de constituants 4S, 16 % de constituants 7S, 2 % de constituants 19S.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : Positif au 1/2 000e - Waaler-Rose : positif 1/10e - Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence - B.W. : négatif - Anticorps anti-thyroïdien : positif au 1/80e (hémagglutination passive) - Recherche d'anticorps anti-estomac : négative - Le taux du complément est normal - Le test de Coombs est négatif.

Une étude de la durée de vie des globules rouges pratiquée en raison d'une positivité constatée antérieurement du test de Coombs montre une demi-vie normale de 28 jours.

FONCTION RENALE : Celle-ci est normale. Protéinurie : absente. Urée sanguine : 30 cg par litre. Clearance de la créatinine : 100 ml minute.

EXPLORATION HEPATIQUE : Celle-ci est normale, la rétention de la BSP est de 2 % à la 45ème minute.

EXPLORATIONS DIVERSES : Examen radiologique du squelette : normal. Examen ophtalmologique : fond d'oeil normal, il n'existe pas de syndrome de Sjögren mais cependant une discrète diminution de la sécrétion lacrymale au test de Schirmer (5 et 7 mm par minute), le test au Rose Bengale étant normal.

EVOLUTION : Durant l'hospitalisation est observée une poussée purpurique plus importante, diffuse au niveau des membres inférieurs, avec quelques jours plus tard, une éruption urticarienne. Un traitement par de la Pénicilline à forte dose (20 000 000 d'unités) n'a eu aucune influence sur les signes cutanés. Lors de sa sortie, de simples précautions afin d'éviter l'exposition au froid sont conseillées.

Durant l'été 1966, une nouvelle poussée purpurique et urticarienne apparaît par temps chaud, régressant en 8 jours.

En octobre 1966, une angine érythémateuse fébrile est accompagnée d'arthralgies diffuses avec des signes inflammatoires localisés au poignet gauche, un traitement par de la Prednisone (20 mg par jour) fait disparaître les manifestations articulaires mais semble aggraver la poussée purpurique qui a suivi de quelques jours le début de l'angine.

En novembre 1966, en raison de la fréquence des poussées purpuriques, un traitement par le Chloraminophène est entrepris (4 mg par jour).

Madame G ... est réhospitalisée à l'hôpital Saint-Louis en juin 1967 : les manifestations cutanées se sont espacées durant l'hiver et ont disparu depuis le mois d'avril 1967. L'examen clinique est inchangé. Le taux de la cryoglobuline n'est plus que de 250 gamma par ml, M + G en immuno-électrophorèse, le traitement par le Chloraminophène est poursuivi à la dose de 2 mg par jour.

EVOLUTION : Début 1968 apparaît une claudication intermittente des deux mollets apparaissant à l'effort, les pouls distaux ne sont pas perçus et l'existence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs est confirmée par la prise des oscillations ; les poussées purpuriques sont peu fréquentes au cours de l'année 1968 (3 ou 4 en tout).

En juin 1969, Madame G ... est réhospitalisée pour une nécrose myocardique postéro-inférieure dont l'évolution clinique est favorable. En janvier 1970, récurrence de la nécrose myocardique. Les manifestations cutanées de la cryoglobulinémie sont inchangées.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie mixte évoluant sur 8 années marquée par un syndrome de Raynaud puis un purpura vasculaire apparu 4 ans après ce dernier. Il n'existe pas de maladie auto-immune, aucun signe de prolifération lymphoïde. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, insuffisance coronarienne.

OBSERVATION N° 30 -

Monsieur HEL ..., né en avril 1900.

ANTECEDENTS : A l'âge de 22 ans, syphilis primaire correctement traitée (BW négatif). En 1945, sciatique paralysante gauche (aucune séquelle motrice).

HISTOIRE DE LA MALADIE : A l'âge de 51 ans, Monsieur H ... est suivi dans le service du Docteur DUPUIS pour une cirrhose hépatique : il existe un éthylysme chronique modéré et, depuis 5 à 6 ans, sont apparues des crampes dans les mollets, des pituités matinales, une asthénie importante. L'examen clinique retrouve une hépatomégalie dure de 16 cm, la biopsie hépatique une stéatose importante et des foyers inflammatoires périportaux. Après cessation de l'intoxication, l'état hépatique reste stable. On note cependant parfois (1957) une élévation du taux des transaminases (SGOT 180 unités, SGPT 320 unités). Une nouvelle biopsie hépatique montrera en 1961 une cirrhose micro-nodulaire avec sclérose annulaire, la stéatose et l'infiltration cellulaire portale ont pratiquement disparu. Jamais ne furent notés ascite, ictère ou hypertension portale. Lors de sa première consultation, l'examen clinique était normal hormis l'hépatomégalie ; la fonction rénale était normale.

A l'âge de 57 ans, apparaît pour la première fois un purpura discret des membres inférieurs, simple tache purpurique, remontant jusqu'aux genoux, il existe une à deux poussées chaque mois, elles paraissent déclenchées par l'effort, ne sont pas influencées par le froid. L'examen hématologique (hémostase, NFS, myélogramme) ne retrouvent qu'une discrète thrombopénie à 100.000. Par contre, une cryoglobuline est mise en évidence (Docteur HARTMANN).

A l'âge de 61 ans, une poussée purpurique plus importante s'accompagne de paresthésies des membres inférieurs à type d'engourdissement, de fourmillement ; d'œdèmes légèrement inflammatoires et fugaces des chevilles. Le purpura touche alors les membres inférieurs, remontant à la racine des cuisses et au scrotum ; aux membres supérieurs sont notées quelques taches purpuriques ; les ecchymoses sont fréquentes. L'exposition au froid déclenche un phénomène de Raynaud bilatéral au niveau des deux mains.

En 1964, alors que les signes cutanés sont inchangés, Monsieur H ... est hospitalisé dans le service du Professeur Jean BERNARD pour un syndrome ganglionnaire récurrentement apparu. L'examen clinique retrouve en effet deux ganglions sus-claviculaires droits, 3 ganglions de l'aisselle droite, leur volume est modéré (1 à 2 cm de diamètre). Il existe, de plus, deux nodules intra-dermiques sur la paroi thoracique antérieure gauche. Une splénomégalie modérée est pour la première fois constatée, le foie est ferme (15 à 16 cm). Les manifestations purpuriques sont inchangées. Un syndrome de Sjögren indiscutable est apparu depuis 6 mois environ, traduit par une sécheresse buccale, un gonflement parotidien intermittent. La tension artérielle est normale (15-8).

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : L'exploration affirme l'existence d'une prolifération lymphofde ganglionnaire localisée, sans envahissement sanguin ou médullaire : Hémogramme : G.R. : 3.200.000 - HB : 11,5 g - Ht : 33 % - G.B. : 5.400 - PN : 75 % - PE : 2 % - L : 20 % - M : 2 % - Plaquettes : 250.000 - Myélogramme : riche 7 % de lymphocytes, un plasmocyte - Biopsie ganglionnaire : prolifération lymphocytaire avec, par place, quelques cellules jeunes nucléolées. Cette prolifération lymphocytaire est retrouvée au niveau des nodules dermiques thoraciques.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 81 g, 26 g de gamma globuline. En immuno-électrophorèse, l'IgM est augmentée, constituant 7 % des constituants 19S en ultra-centrifugation ; les IgG sont augmentées, l'IgA est normale. Il existe une

cryoglobuline mixte Ig M - Ig G : sont taux est faible, 100 gamma par ml. Température de précipitation : 22°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs négatif - Waaler-Rose : 1/20 - Latex : 1/20.000 - Anticorps anti-thyroïdiens : négatifs - Anticorps anti-estomac : ± (en immunofluorescence).

FONCTIONS HEPATIQUES : La clearance de la BSP est discrètement perturbée (rétention de 7,5 mg à la 45ème minute), transaminases et phosphatases alcalines sont normaux.

FONCTIONS RENALES : Pour la première fois une atteinte rénale est reconnue. Urée sanguine : 80 cg, protéinurie : 0,20 mg par minute (diffuse en électrophorèse sur papier). Hématurie microscopique : 200 000 hématies/minute. L'urographie sous perfusion est normale.

DIVERS : Le syndrome de Sjögren est confirmé par un test de Schirmer (absence totale de sécrétion). L'épreuve à la fluorescéine est positive. Hémostase sensiblement normale (déficit modéré en facteur VII).

CONCLUSIONS : Malade de 64 ans, chez lequel évolue depuis 13 ans une cirrhose très vraisemblablement éthylique, associée depuis 6 ans à un purpura inflammatoire touchant essentiellement les membres inférieurs. Puis 7 ans après sont reconnus, une prolifération lymphoïde localisée, un syndrome de Sjögren, une insuffisance rénale.

Monsieur H ... suit alors régulièrement un traitement comportant 4 à 6 mg de Chloraminophène/jour.

EVOLUTION : Sous l'effet de la chimiothérapie, adénopathies et splénomégalie disparaissent après 6 mois. Le traitement est poursuivi sans modifications. Les manifestations purpuriques par contre restent identiques, le taux de la CG ne se modifie pas, l'insuffisance rénale reste stable.

En avril 1966, une éruption purpurique plus importante est précédée d'un prurit tenace et s'accompagne d'éléments urticariens (thorax, abdomen). Une biopsie cutanée effectuée à ce niveau montre un aspect "de toxidermie typique".

Au début de l'année 1967, apparaît une claudication d'effort du mollet gauche. L'existence d'une artérite des membres inférieurs, bilatérale, est confirmée par la prise des oscillations aux membres inférieurs.

En décembre 1967, Monsieur H ... est réhospitalisé dans le service du Professeur Jean BERNARD pour pratiquer une exploration plus complète de l'insuffisance rénale. Cliniquement : les aires ganglionnaires sont normales, la rate n'est pas perçue ; l'hépatomégalie persiste inchangée ; les manifestations cutanées sont moins importantes mais l'on note un aspect scléro-dermique des phalanges distales des deux mains qui joint à l'existence récente semble-t-il d'urines rouges conduit au diagnostic de porphyrie cutanée tardive, confirmée par le dosage des porphyrines urinaires (Docteur GADJOS).

EXPLORATION HEMATOLOGIQUE : NFS et myélogramme normaux.

FONCTIONS RENALES : Urée sanguine : 100 cg par litre - Ionogramme sanguin : normal - Protéinurie : 1 mg par minute - Clearance de l'urée : 22 ml/mn - Clearance de la créatinine : 42 ml/mn - Persistance d'une hématurie microscopique :

50 000 hématies/minute - Une biopsie rénale ne montre que quelques glomérules, certains d'aspect normal, les autres totalement remaniés (pains à cacheter). Les artères sont normales. Les vitrées tubulaires un peu épaissies. L'étude en immunofluorescence est négative avec les différents anti-sérums utilisés (anti- γ -G, anti- γ -A, anti- γ -M, anti bêta γ C, anti-fibrinogène).

EXPLORATION IMMUNOLOGIQUE : La cryoglobulinémie mixte persiste inchangée, la réaction du Latex est positive au 1/2 000. Les anticorps anti-nucléaires recherchés pour la première fois sont très positifs au titre de 1/1 000 en immunofluorescence. Ils semblent contenus dans la cryoglobuline (disparaissant après soustraction de la cryoglobuline). Le taux du complément est très abaissé.

EVOLUTION : Monsieur H ... poursuit le Chloraminophène (2 mg) et le régime nécessité par l'insuffisance rénale. L'artérite des membres inférieurs, un prurit tenace (insuffisance rénale ?) plus que les manifestations purpuriques ou le syndrome de Sjögren diminuent son activité. Fin décembre 1968, apparaissent des douleurs abdominales diffuses à maximum péri-ombilicales. L'examen physique reste inchangé, ces douleurs réagissent mal à un traitement symptomatique. Elles s'accompagnent, en février 1969, d'une diarrhée (5 à 6 selles par jour). Une rectoscopie est alors pratiquée, elle entraîne une perforation rectale et, en dépit d'une intervention chirurgicale, le décès.

AUTOPSIE : Elle révèle l'existence d'un hépatome du lobe hépatique gauche, il n'existe ni adénopathies ni splénomégalie. Les reins sont atrophiques, (81 g).

CONCLUSION : Cirrhose hépatique, purpura vasculaire avec cryoglobulinémie, syndrome de Sjögren, lymphosarcome, néphropathie glomérulaire, porphyrie cutanée, hépatome sont les étapes successives d'une maladie évoluant sur 20 années.

OBSERVATION N° 31 -

Mademoiselle LEB ..., née en octobre 1900.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Mademoiselle LEB ... est suivie par le Professeur DAUSSET pour une maladie des agglutinines froides évoluant depuis 1953 : apparition brutale d'une hémolyse intense, (globules rouges : 1.500.000), intra-vasculaire lors de la première poussée : un taux élevé d'agglutinines froides (entre 1/640 et 1/1024) avec test de Coombs négatif à 37° confirme la nature de l'hémolyse. Une corticothérapie est entreprise à la dose de 0,5 à 1 mg/kg entre 1953 et 1965. Deux ou trois crises de déglobulisation sont observées chaque année favorisées par le temps froid ou une baisse transitoire de la corticothérapie : 4 crises plus dramatiques sont notées en 1953, 1956, 1959 et 1963, nécessitant d'importantes transfusions qui n'entraînent jamais l'apparition d'agglutinines irrégulières.

En 1957, une étude isotopique au chrome 51 est pratiquée, en période hémolytique : la demi vie des globules rouges est de quelques jours, la séquestration est mixte, hépato-splénique.

En 1958, l'étude systématique du sérum révèle la présence d'une cryoglobuline.

En 1959, Mademoiselle L ... est hospitalisée dans le service du Professeur FAUVERT pour un ictère post-transfusionnel qui s'éteint en deux mois. L'existence d'une cryoglobulinémie est confirmée.

En 1962; hospitalisation dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis lors d'une nouvelle poussée hémolytique : la malade est pâle, ictérique. Un érythème nasal, apparu en 1960, semble aggravé par le froid. Ce dernier déclenche, rarement, des phénomènes vaso-moteurs aux niveaux des extrémités (acrocyanose, ébauche de syndrome de Raynaud à la main gauche).

Cliniquement l'on constate une splénomégalie importante, connue depuis le début de l'affection, une hépatomégalie de 18 cm, régulière, à bord inférieur dur : celle-ci est apparue dans les suites de l'hépatite transfusionnelle (1957). Les aires ganglionnaires sont libres, l'examen neurologique et le fond d'oeil ne montrent pas d'anomalies.

Dans les ANTECEDENTS l'on note :

- lors du retour de deux années passées en déportation (1943-1945) l'existence d'une réaction de Bordet-Wassermann positive avec sérum anti-complémentaire alors que le test de Nelson est négatif.
- de fréquentes infections respiratoires depuis 1953 (bronchite, sinusite), une pneumopathie de la base droite a accompagné en 1953 la première poussée hémolytique. .

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.500.000 - Réticulocytes : 15 % - Hématocrites : 26 % - G.B. : 6.500 - PN : 85 % - L : 10 % - Myélogramme : érythroblastose importante : 68 %, lymphocytes : 2 %.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 75 g - gamma-globulines : 16 g.

Il existe en immuno-électrophorèse, une augmentation de l'Ig M qui apparaît anormalement arquée. Les Ig G sont légèrement augmentées. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G au taux de 1 mg par ml. Température de précipitation : 30°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Agglutinines froides : 1/640 - Test de Coombs : négatif à 37°.

DIVERS : La fonction rénale est normale. Il n'existe pas de syndrome de Sjögren.

La corticothérapie à dose modérée 10 à 30 mg par jour est poursuivie et sera parfaitement supportée.

Mademoiselle L ... s'établit sur la Côte d'Azur. La fréquence des poussées hémolytiques semble moins grande. La corticothérapie est abandonnée entre 1964 et 1966. En février 1967, Mademoiselle L ... est réhospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD : la splénomégalie est volumineuse, l'hépatomégalie persiste inchangée, aucun autre élément clinique nouveau n'est apparu.

Parmi les examens pratiqués : l'hémolyse persiste modérée (hémoglobine 10 g, sans transfusion), le taux des agglutinines froides est au 1/640^e. Il existe une hémolysine de très grande amplitude thermique (22 à 37°). De nouvelles ponctions sternales ne mettent en évidence qu'une érythroblastose, aucune lymphocytose excessive. Enfin, apparaît une iso-immunisation anti-plaquettaire.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 70 g, gamma globulines : 25 g par litre. Sur l'immuno-électrophorèse, les Ig G sont normales ou discrètement diminuées. Il existe une Ig M anormale, kappa. La cryoglobuline est à un taux de 1,7 mg par ml, paraissant en immuno-électrophorèse constituée en proportions sensiblement égales de Ig M et Ig G. La recherche de cellules LE est négative. Il n'existe pas d'anticorps anti-nucléaires. Le test de Waaler-Rose est positif au 1/160°, le test au Latex positif au 1/20.000. Une lymphographie est normale. Les tests cutanés qui explorent l'hypersensibilité retardée sont normaux, la malade répond normalement à une vaccination anti-poliomyélitique.

EXAMENS DIVERS :

1/ La nature de l'affection hépatique reste mal déterminée : les enzymes hépatiques sont normaux, la clearance de la BSP franchement perturbée, il n'existe pas de syndrome inflammatoire biologique. La part de l'hémolyse surtout les séquelles de l'ictère infectieux ou de la surcharge ferrique transfusionnelle ne peuvent être déterminées en l'absence de biopsie hépatique. (Il existe une lithiasé vésiculaire, la voie biliaire est normale.

2/ La fonction rénale est normale.

Le 16 mars 1967, alors que Mademoiselle L ... était toujours hospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD surviennent : une hémolyse aiguë, une fièvre à 39-40° pendant 5 jours, les hémocultures restant négatives, une insuffisance rénale à diurèse conservée avec protéinurie (2 mg/mn), hématurie microscopique (200 000 hématies minute). La tension artérielle jusqu'alors sensiblement normale (15-9) s'élève à 18-11.

Avec un traitement comportant Corticoïde et Antibiothérapie, la poussée hémolytique s'atténue en 8 jours, la fièvre s'éteint en une semaine, et une insuffisance rénale sévère persiste (clearance de la créatinine : 30 ml/mn, urographie intra-veineuse normale) accompagnée d'une hypertension artérielle assez variable (minima entre 10 et 14).

En décembre 1968, une étude détaillée de la fonction rénale est effectuée dans le service du Professeur RICHET.

Urée sanguine : 100 cg par litre - Protéinurie : 1 mg/minute (diffuse en électrophorèse) - Hématurie microscopique : 80 à 200 000 hématies/minute - clearance de la créatinine : 20 ml/minute.

Il s'agit donc d'une néphropathie glomérulaire qui est compatible avec les manifestations rénales d'une cryoglobulinémie.

En janvier 1969, le taux de la cryoglobuline atteint 4 mg par ml (P.T. : 74 g par litre). L'activité anti-I du sérum disparaît après soustraction de la cryoglobuline (1/32 contre 1/512).

Jusqu'en mai 1969, l'état rénal reste stable, la tension artérielle est à 18-9 avec un régime désodé et des hypotenseurs résérpiniques ; il n'apparaît pas de crise hémolytique.

En mai 1969, apparition brutale d'une claudication de la fesse gauche et de la cuisse. Les oscillations des membres inférieurs sont asymétriques, nettement diminuées à gauche. Des douleurs de décubitus apparaissent un mois après l'épisode initial, elles annoncent une gangrène du 2ème orteil du pied gauche. L'obstruction artérielle semble répondre à une thrombose de l'iliaque externe et de la fémorale superficielle droite : une amputation du 2ème orteil gauche est pratiquée.

Les EXAMENS HEMATOLOGIQUES sont inchangés. Le taux de la cryoglobulinémie est de 1,5 mg par ml. La fonction rénale est stable. Un traitement par le Chloraminophène est conseillé.

Le décès survient dans des circonstances non précisées en février 1970.

CONCLUSIONS : Maladie des agglutinines froides évoluant depuis 16 ans, cryoglobulinémie mixte Ig M kappa - Ig G. Néphropathie glomérulaire récente évoluant depuis 1967 avec hypertension artérielle.

OBSERVATION N° 32 -

Madame MON ..., née en 1929.

ANTECEDENTS : Il n'existe aucun antécédent personnel ou familial notable avant 1956 où une 3ème grossesse aboutit à un accouchement difficile suivi d'une infection annexielle régressive sous antibiotiques (tension artérielle normale, absence de protéinurie).

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition en mars 1957 d'un purpura pétéchial et parfois ecchymotique des membres inférieurs. Parmi les examens pratiqués à cette époque, une numération formule sanguine est normale, la vitesse de sédimentation est à 10 mm à la première heure, il existe un signe du lacet positif. Ce premier épisode purpurique disparaît spontanément en une quinzaine de jours.

Entre 1957 et 1964, l'on ne note aucune poussée purpurique importante tout au plus quelques éléments ecchymotiques sont parfois notés, 2 ou 3 fois l'an.

En 1964, polyarthrite inflammatoire touchant les articulations des membres inférieurs (chevilles). Cette année 1964 est marquée par 4 poussées articulaires durant de 5 à 15 jours, quelques arthralgies fugaces persistent entre les poussées. A la même époque, apparaissent quelques poussées purpuriques au niveau des membres inférieurs. Aucun de ces symptômes n'est déclenché par le froid. Il n'existe aucune prise médicamenteuse, par contre, une infection de la sphère O.R.L. semble parfois précéder l'éclosion des douleurs articulaires.

Madame M ... est alors hospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD. Cliniquement existent quelques taches purpuriques. Les articulations sont normales, le foie n'est pas palpable, les aires ganglionnaires sont normales, le pôle inférieur de la rate est perçu. L'examen neurologique est normal. Il n'existe aucun signe clinique de syndrome sec.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.000.000 - Hb : 14 g - Ht : 40 % - G.B. : 8.000 - PN : 52 % - PE : 2 % - L : 42 % - M : 4 %. (Une numération antérieure avait révélé 3 000 globules blancs dont 43 % de polynucléaires et 47 % de lymphocytes). Plaquettes : 250.000 - Myélogramme : de richesse normale, il comporte 8 % de lymphocytes. Le splénogramme ne révèle qu'une cytologie "inflammatoire". La biopsie médullaire est normale. Une lymphographie est normale (hyperplasie discutable d'un ganglion iliaque droit).

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 82 g par litre, γ globulines : 20 g par litre sur l'électrophorèse papier. Immuno-électrophorèse : augmentation importante portant sur l'IgG, l'IgA est normale. Il existe une augmentation importante de l'IgM. En ultra-centrifugation analytique, la fraction 19S constitue 6 % des protéines totaux. L'arc de précipitation de l'IgM apparaît hétérogène en immuno-électrophorèse mais après ultra-centrifugation préparative, la fraction lourde ne comporte que des chaînes légères Kappa.

Il existe une cryoglobulinémie mixte IgM - IgG, sa température de précipitation est de 20°. Son taux est de 3 mg,5 par ml, l'ultra-centrifugation de la cryoglobuline isolée en gradient de densité permet de recueillir une fraction de IgM ne comportant que des chaînes légères Kappa.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : positif au 1/2 000 - Waaler-Rose : 1/80e - Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence - Test de Coombs : négatif - Anticorps anti-thyroïdien et anti-estomac : négatifs - Iso-immunisation anti-leucocytaire.

EXPLORATION RENALE : Il existe une hématurie microscopique (100 à 200 000 hématies par minute, retrouvée à plusieurs reprises). Une protéinurie à 0,1 mg par minute, diffuse en électrophorèse. La clearance de la créatinine est supérieure à 100 ml par minute. Une biopsie rénale ne révèle aucune anomalie.

EXPLORATION HEPATIQUE : Il existe une très minime rétention de la BSP : 20 % à la 15ème minute, 9 % à la 45ème minute. Sur la biopsie hépatique, une ébauche de fibrose, quelques néo-canalicules biliaires. Aucune image d'infiltration lymphoïde.

EXAMENS DIVERS : Le fond d'oeil est normal. Il existe un léger déficit de la sécrétion lacrymale à gauche (10 mm par minute), le test au rose bengale étant négatif. Les radiographies squelettiques ne montrent aucune modification articulaire. Le taux d'anti-streptolysine est de 300 unités. L'étude de l'hémostase ne révèle aucune anomalie.

EVOLUTION : Il est prescrit un traitement par le Plaquenil : 2 comprimés chaque jour. Celui-ci semble très légèrement améliorer les manifestations articulaires, les épisodes purpuriques sont très rares (2 ou 3 fois chaque année).

Madame M ... sera réhospitalisée en décembre 1968 dans le service du Professeur Jean BERNARD. Cliniquement, il persiste une légère splénomégalie.

L'examen hématologique ne révèle toujours aucune anomalie (une biopsie médullaire montre une hyperplasie myéloïde globale et un ilot lymphoïde non pathologique).

Les examens protidiques montrent une persistance d'une cryoglobuline au taux de 2 à 4 mg par ml, il persiste une hyperprotidémie avec augmentation portant essentiellement sur les Ig G et Ig M. Le taux de complément est 3 fois trouvé nul. Le test au Latex est positif au 1/2 000.

Il n'existe pas de signe d'atteinte rénale, l'hématurie microscopique n'est plus retrouvée, il n'existe pas de protéinurie. Une seconde biopsie rénale ne révèle aucune anomalie en microscope optique et en immunofluorescence. Une biopsie musculaire et une biopsie cutanée ne révèlent pas d'anomalie.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie mixte idiopathique évoluant durant 12 années, marquée par un purpura vasculaire, des manifestations articulaires (polyarthrite), une atteinte rénale biologique (glomérulo-néphrite focale ?).

OBSERVATION N° 33 -

Madame PRO ... Ginette, née en 1923.

ANTECEDENTS : 1955, phlébite du membre inférieur droit après accouchement. 4 grossesses normales. Kyste de l'ovaire opéré en 1948. Stripping pour varices en 1959.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Depuis 1966, aphtose buccale qui devient plus fréquente depuis mars 1969.

En septembre 1969, apparition d'un purpura des membres inférieurs, purpura de type vasculaire formé de macules de taille variable de quelques millimètres de diamètre ; une poussée purpurique touche les membres supérieurs. Parallèlement à ces épisodes purpuriques surviennent des douleurs du talon et du mollet droit ; il existe également des crampes nocturnes des membres inférieurs.

En août 1969, découverte d'une phlébite superficielle de la jambe droite accompagnée d'une fièvre à 38° - 38°6. Une numération montre alors 6.200 G.B. dont 44 % de polynucléaires neutrophiles, 50 % de lymphocytes. Traitement par Pendione et Dicynone. Il existe une légère altération de l'état général avec un amaigrissement de 3 kg et une asthénie.

En septembre 1969, apparaît un syndrome de Raynaud influencé par le froid et touchant les 2ème et 3ème doigts des 2 mains.

Le 21 octobre 1970, Madame P... est adressée à la consultation du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis devant la constatation d'une leucopénie à 2 000 G.B. dont 25 % de P.N.

EXAMEN CLINIQUE : Depuis le mois de juillet, il existe environ une dizaine de poussées purpuriques qui disparaissent en 2 jours s'accompagnant toujours de fourmillements désagréables, d'un prurit depuis le mois d'août. L'on note une sécheresse de la bouche et des yeux, une soif importante depuis 3 mois environ.

Cliniquement, il existe une splénomégalie modérée, le reste de l'examen est normal. Il n'existe pas en particulier d'autres éléments d'un syndrome de Sjögren, l'examen neurologique est normal, il n'existe pas d'adénopathie superficielle, le foie n'est pas perçu.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES : G.R. : 3.700.000 - Hb : 11,75 - Ht : 35 % - Réticulocytes : 1 % - G.B. : 2.600 - PN : 31 % - L : 50 % - Plaquettes : 70.000 puis à des numérations successives 180.000, 215.000, 170.000 enfin.

Un myélogramme met en évidence un blocage de la lignée granuleuse au stade de méta-myélocyte (44 % de métamyélocyte pour 14 % de polynucléaires neutrophiles dans la moelle). Il existe 5 à 7 % de plasmocytes, 6 lymphocytes. Les mégacaryocytes sont en nombre normal. La biopsie médullaire montre une discrète hyperplasie lympho-plasmocytaire. Le splénogramme montre 10 % de plasmocytes, 85 % de lymphocytes. La lymphographie est normale.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 72 g dont 19 g de gamma-globulines sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse montre une augmentation de l'Ig M (la fraction 19 S constituant en ultra-centrifugation 2 % des P.T.) ainsi qu'une augmentation de l'Ig G.

Il existe une cryoglobuline mixte Ig M - Ig G au taux de 100 gammas par ml. Sa température maximale de précipitation est de 17°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Test du Latex : positif au 1/2 000 - Test de Waaler-Rose : positif au 1/40e - Anticorps anti-nucléaires : positifs au 1/50e en immunofluorescence - Iso-immunisation anti-leucocytes et anti-plaquettes.

FONCTION RENALE : normale. Absence de protéinurie. Clérance de la créatinine : 100 ml par minute. Ionogrammes sanguin et urinaire : normaux.

EXPLORATIONS DIVERSES : Fonction hépatique normale (BSP) 5 % à la 45ème minute. Test de Schirmer et Rose bengale positif pour l'oeil droit, négatif à gauche. Biopsie cutanée : aspect d'angéite allergique avec nécrose fibrinoïde des parois artérielles (polynucléaires neutrophiles en pycnose, infiltrat périvasculaire). Etude radiologique du squelette : normale.

CONCLUSION : Il s'agissait donc d'un purpura vasculaire (mais suspicion de syndrome de Sjögren), splénomégalie, leucopénie.

Un traitement par le Plaquenil : 2 comprimés par jour a été entrepris à partir du mois de janvier 1970.

EVOLUTION : Madame P ... sera réhospitalisée en urgence en mars 1970, (Professeur B. DREYFUS), en raison d'une thrombopénie aiguë avec syndrome hémorragique diffus : hémorragie cutanée, hémorragie gingivale, purpura buccal avec bulles hémorragiques intra-buccales. Ces signes hémorragiques s'accompagnent de paresthésies diffuses très douloureuses. Il existe une anémie à 9 gr avec réticulocytes élevés, une leucopénie entre 2.000 et 2.600 G.B. avec une neutropénie franche 20 %. Les chiffres des plaquettes restent constamment inférieurs à 10.000 en dépit d'une cortico-thérapie à 1 puis 2 mg par kg qui améliore le syndrome hémorragique alors que le chiffre des plaquettes restera constamment jusqu'au 31 mars très bas, inférieur à 10 000.

Une hémorragie méningée brutale entraînera alors le décès en 5 jours.

Les autres examens pratiqués lors de cette hospitalisation (examen immuno-chimique, moelle) ne montraient aucune modification sur les examens antérieurs.

AUTOPSIE : Confirmait l'existence d'une hémorragie cérébro-méningée avec hémātome intra-cérébral, il existait également un purpura intestinal diffus.

L'étude de la moelle montrait une infiltration lympho-plasmocytaire diffuse parfois par îlots, des mégacaryocytes en nombre normal.

L'examen histologique de la rate, du foie, des reins est normal.

CONCLUSION : Purpura vasculaire chez une femme de 46 ans accompagné initialement d'une splénomégalie minime d'une leuco-neutropénie franche. Au 6ème mois survenue d'un purpura thrombopénique aigu très vraisemblablement immunologique. Décès dans un tableau d'hémorragie cérébro-méningée. Une cryoglobuline minime a été retrouvée lors de l'apparition du purpura vasculaire.

OBSERVATION N° 34 -

Madame REN ... Marcelle, née le 3 juillet 1920.

ANTECEDENTS : Ichtyose généralisée depuis l'enfance. Maladie de Darier dont la première poussée remonté à 1951, 2 autres poussées ont été reconnues en 1957 et 1961.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition en décembre 1969 d'un syndrome fébrile (fièvre à $37^{\circ}5-38^{\circ}5$ avec asthénie et courbatures). Cet épisode est traité par l'acide acétyl-salicylique. Les jours suivants apparaît une symptomatologie au froid : érythro-cyanose des extrémités, considérablement augmentée par le froid, donnant un aspect violacé au nez, aux joues, à la région péri-buccale.

Depuis 10 ans, il existait un syndrome de Raynaud au froid : initialement touchant la main droite (le 3ème doigt), puis la main gauche. Ces manifestations entraînent son hospitalisation dans le service du Professeur DUPERRAT à l'hôpital Saint-Louis, puis dans le service du Professeur Jean BERNARD, lorsqu'on découvrit une viscosité sanguine extrêmement importante contrariant tout prélèvement et dosage biologique. Cliniquement, il existe essentiellement des signes cutanés :

- ceux d'une poussée évolutive de la maladie de Darier
- des ulcérations nécrotiques au niveau des membres inférieurs
- purpura pétéchiial, fin, touchant les membres inférieurs de la face interne

des bras, cette première poussée purpurique évoluant depuis une dizaine de jours.

L'examen est sinon pratiquement normal, il existe ni hépato ni splénomégalie, un ganglion axillaire jugulo-carotidien de très petit volume. La tension artérielle est normale, l'examen neurologique ne révèle aucune anomalie.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.000.000 - Hb : 14 g - Ht : 40 % - G.B. : 7.200 - PN : 76 - L : 15 - Plaquettes : 200.000 - Myélogramme : 5 prélèvements différents montrent un pourcentage de 12 à 26 % de plasmocytes normaux, il existe 5 à 10 % de lymphocytes (comptage difficile car gélification) - Une ponction ganglionnaire ne révèle qu'un frottis lymphocytaire, normal - Une biopsie médullaire montre une moelle de richesse et de composition normale.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 100 g, il existe sur l'électrophorèse papier un pic de 17 à 22 g, au sein d'une hypergamma-globulinémie importante. L'immuno-électrophorèse confirme l'existence d'une immuno-globuline pathologique IgA kappa, d'une augmentation diffuse des immuno-globulines portant principalement sur les Ig G Il existe une cryogélification extrêmement importante (30 g par litre ?), sa température de précipitation est de 36° . La purification de ce cryogel est difficile, cependant, l'ultra-centrifugation à $+4^{\circ}$ et à 30 000 tours/minute pendant 18 h permet de séparer le sérum en deux couches, dont une seule présente le caractère de cryoprécipitation, réversible. Ce cryoprécipité contient le pic pathologique IgA ainsi que des Ig G globulines normales.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : négatif - Test de Waaler-Rose : négatif - Test de Coombs : négatif - Recherche d'anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence négative - Taux du complément : 14 unités - Anticorps anti-muscles lisses : positif en immunofluorescence indirecte. Les autres recherches d'anticorps antitissus sont négatives.

FONCTION RENALE : Urée sanguine : 30 cg par litre - Ionogramme sanguin urinaire : normal - Absence de protéinurie - Hématurie microscopique très minime (28 000 hématies par minute) -

L'urographie intra-veineuse ne révélera pas d'anomalie, une biopsie rénale est normale au microscope optique, il existe quelques rares dépôts d'IgA au niveau du pôle vasculaire glomérulaire en immunofluorescence.

EXAMENS DIVERS : Radiographie squelettique : normale - Recherche d'un syndrome de Sjögren : vaine - Biopsie cutanée : l'une confirmait le diagnostic de maladie de Darier, l'autre au niveau d'une zone purpurique permet de retrouver les images d'infiltration lympho-plasmocytaire péri-vasculaire, avec quelques polynucléaires et éosinophiles, quelques polynucléaires en pycnose. Il n'y a pas de nécrose fibrinoïde. Fond d'oeil normal, absence de courant granuleux conjonctival ou rétinien.

CONCLUSION : l'apparition de signes cutanés déclenchés par le froid conduit à la découverte d'une très importante cryoglobulinémie, avec hyperviscosité sanguine. Cryoglobuline A et G. Toutes les explorations destinées à rechercher un myélome sont restées négatives (l'importante augmentation des Ig G accompagnant le pic pathologique IgA étant le meilleur argument contre ce diagnostic).

EVOLUTION : La crainte d'accident cutané (nécrose, gangrène) ou d'éventuels accidents viscéraux exigea une thérapeutique vigoureuse : plasmaphérèse répétée chaque jour entre le 1er et le 15 janvier, avec prélèvements dans une chambre à 30° (16 litres de plasmaphérèse au total). Début d'une chimiothérapie : Alkérán : 4 mg par jour pendant les 10 premiers jours, puis 2 mg un jour sur deux. Le 21 janvier 1970, les protides totaux sont à 66 g par litre, tous les signes cutanés ont disparu, le syndrome de Raynaud persiste. L'on a donc obtenu une réduction considérable du chiffre des protides totaux et de la cryoglobuline, et un traitement d'entretien par l'Alkérán est poursuivi.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie IgA kappa - Ig G. Grande symptomatologie au froid.

OBSERVATION N° 35 -

Madame SEG ..., née en 1885.

ANTECEDENTS : 1925, gomme syphilitique frontale, B.W. positif, elle est d'abord traitée par du Novar puis des produits mercuriels. On pratique une ablation de la table externe de l'os. Lithiase vésiculaire avec coliques hépatiques sans fièvre ni ictères depuis 1912. 1955, radiothérapie (dose inconnue pour un "noeuvus" du dos apparu à l'âge de 45 ans et qui aurait été étendu et ulcéré. 1963, zona frontal gauche nécroscrotique. 1964, poussée cystite avec pyurie. Enquête familiale très succincte négative.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En juin 1960, apparition de quelques éléments prurigineux sur les talons, disparaissant en quelques jours, et vraisemblablement une poussée purpurique vite résolutive.

En 1962, ces signes s'accompagnent d'un syndrome de Raynaud qui augmente progressivement d'intensité et qui est influencé par le froid.

En janvier 1964, apparition de papules érythémateuses purpuriques disparaissant en quelques jours puis réapparaissant pour gagner les deux jambes et les deux cuisses avec une poussée hebdomadaire.

En avril 1964, apparaît une poussée plus importante avec apparition de bulles au niveau des jambes qui laissent derrière elles des nodules ulcérés qui se nécrosent, la malade est alors hospitalisée dans le service du Professeur HEWITT en juillet 1964 : le diagnostic est celui de trisymptôme de Gougerot (biopsie cutanée : angéite "allergique" dépôts dans les vaisseaux du derme superficiel qui seraient compatibles avec un dépôt de cryoglobuline), la découverte d'une hépatosplénomégalie importante entraîne l'hospitalisation de Madame S ... à l'hôpital Saint-Louis.

Cliniquement, il s'agit d'une malade amaigrie (10 kg en 2 ans) qui présente un syndrome de Raynaud atteignant trois doigts de chacune des deux mains ainsi que les pieds ; un trisymptôme de Gougerot associant purpura, nouures dermo-épidermiques contusiformes, papules et ulcérations nécrotiques. L'hépatomégalie est importante, la splénomégalie de 4 travers de doigts, il existe des adénopathies inguinales et axillaires de volume modéré.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : Numération : G.R. : 3.000.000 - Ht : 32 % - H.B. : 9,5 g - G.B. : 8.000 - PN : 75 % - PE : 2 % - L : 23 % - Plaquettes : 390.000
Myélogramme : 60 % d'éléments lymphoïdes assez polymorphes avec prédominance de grands lymphocytes à cytoplasme bleuté, il existe moins de 1 % de plasmocytes.
Biopsie médullaire : il s'agit d'une moelle riche infiltrée de manière diffuse par des lymphocytes, prenant parfois un aspect nodulaire. Hypoplasie myéloïde. Adénogramme : lymphocytose polymorphe avec quelques cellules réticulaires ou histiocytaires jeunes.

Biopsie ganglionnaire : Ganglion de la taille d'un haricot : homogénéisation avec disparition des centres clairs, infiltration de la capsule par des lymphocytes.
Splénogramme : lymphocytose polymorphe avec quelques plasmocytes. Lymphographie : elle est effectuée à droite et montre des réseaux normaux mais des adénopathies augmentées en nombre et en volume avec des ganglions lombaires lacunaires.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 57,5 g, l'électrophorèse sur papier montre une diminution des gamma-globulines et un pic, l'immuno-électrophorèse montre une ligne Ig M anormale, l'Ig A est normale, les Ig G sont diminuées de manière importante (gamma = 3,5 à 7 g par litre, sur électrophorèse papier). La macroglobulinémie constitue 4 % des constituants 195 en ultra-centrifugation (2,4 g par litre).

Il existe une cryoglobulinémie mixte, Ig M - Ig G, dont le taux varie entre 2,5 et 6 mg par ml, il s'agit d'une Ig M lambda.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Latex et Waaler-Rose : négatif - Test de Coombs : négatif - B.W. : négatif - Nelson : négatif - Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence.

FONCTION RENALE : Il existe une insuffisance rénale, urée sanguine : 1 g par litre, protéinurie 2 g par 24 h. (en immuno-électrophorèse, il existe un pic de protéine de Bence-Jones Lambda). Il n'existe pas d'hématurie microscopique mais une pyurie.

EXPLORATIONS DIVERSES : Hépatique : BSP normale - Fond d'oeil : normal - Recherches d'un syndrome de Sjögren ou d'une arthrite rhumatoïde : négatives - Lavement baryté ; transit gastro-duodénal : normaux - Hémostase : normal (fibrinémie 6,5 g).

EVOLUTION : La malade est mise au Chloraminophène le 17.8.1965, 4 mg par jour. On n'assiste à aucune amélioration clinique, on note sur la numération une montée inexplicable de la leucocytose à 29 000 (90 % de lymphocytes, aspect qui disparaîtra en 3 jours. La malade meurt le 4 décembre 1965.

AUTOPSIE : Elle montre : une lithiase vésiculaire, de nombreux ganglions de petit volume ; le rein gauche est atrophique, le rein droit de volume normal, la moelle montre l'infiltration lymphocytaire nodulaire mais aussi des éléments plus volumineux, arrondis, jeunes, correspondant à des hémoblastes de classement difficile.

CONCLUSION : Un purpura, un syndrome de Raynaud, puis un trisymptôme de Gougerot précédant de 4 années le diagnostic d'une macroglobulinémie avec infiltration lymphoïde diffuse. Cryoglobulinémie mixte, hypo-gamma-globulinémie.

OBSERVATION N° 36 -

Madame TER ..., née en 1910.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition en 1961 d'un purpura pétéchiol vite ecchymotique touchant les deux membres inférieurs qui, au bout de quelques mois, prendra un aspect nécrotique, il n'existe pas de fièvre, quelques arthralgies très rares. Un an après ce premier signe, apparaissent, favorisés par le froid des cocardes purpuriques et un oedème rose violacé du visage touchant la région malaire et le nez.

En 1963, apparition d'un syndrome de Raynaud volontiers accompagné ou précédé de paresthésies longues à disparaître.

Tous ces signes sont déclenchés ou très franchement majorés par le froid ; les poussées purpuriques sont initialement très espacées, une poussée par mois, leur fréquence devient plus grande au fur et à mesure que la symptomatologie liée à la cryoglobuline augmentera. Madame T ... est hospitalisée en avril 1964 dans le service du Professeur Jean BERNARD.

Cliniquement, outre les signes cutanés, l'on constate une splénomégalie débordant de deux travers de doigt le rebord costal, le foie mesure 12 cm sur la ligne mamelonnaire, il n'est pas constaté d'adénopathie périphérique. L'examen neurologique est normal.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : Numération : G.R. : 4.000.000 - Ht : 42 % - HB : 14 g - G.B. : 6.000 - PN : 72 % - L : 28 % - 2 myélogrammes sont normaux. La biopsie médullaire est normale, la lymphographie montre une hypertrophie discutable d'un ganglion iliaque droit. Les radiographies de contrôle montreront une involution normale.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 71 g par litre, l'électrophorèse sur gélose révèle un petit pic, l'immuno-électrophorèse montre une légère diminution des Ig G globuline, l'IgA est normale, l'IgM est anormale : il s'agit d'une IgM Kappa en ultra-centrifugation en gradient de densité. En ultra-centrifugation, la fraction 19S constitue 4 % des protides totaux, la cryoglobulinémie est mixte IgM - IgG.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Latex : positif au 1/2 000

FONCTION RENALE : elle était normale (Urée sanguine, HLM, protéinurie, clearance).

EXPLORATIONS DIVERSES : La recherche d'une arthrite rhumatoïde, d'un syndrome de Sjögren, d'un épithélioma, est restée négative.

Au total, lors de cette première hospitalisation existait une macroglobulinémie minime, cryoprécipitante, révélée par ses manifestations cutanées ; il n'existait aucun signe clinique ou biologique d'infiltration lymphoïde franche. La malade reçoit alors durant 6 mois un traitement par 2 comprimés de Plaquenil chaque jour.

EVOLUTION : 9 mois plus tard, en mars 1967, l'état général de la malade s'est aggravé : les manifestations cutanées persistent inchangées, mais apparaissent une asthénie, un amaigrissement accompagnant une anémie.

Réhospitalisée dans le service de M. Jean BERNARD, l'on constate :

L'existence d'une hépato-splénomégalie, la rate atteignant maintenant la fosse iliaque gauche, une poly-adénopathie touchant les creux sous-claviculaires et les aires axillaires.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : retrouve une infiltration lymphoïde nette.

Numération : G.R. : 2.900.000 - Ht : 30 % - HB : 10 g - G.B. : 9.000 - PN : 33 %
L : 63 % - M : 4 % - Plaquettes : 90.000 - Myélogramme : lymphocytes 32 %, plasmocytes 3 %, puis 63 % de lymphocytes en un autre territoire. La biopsie médullaire retrouve de discrets îlots lymphocytaires, la biopsie ganglionnaire montre un aspect hyperplasique lymphoplasmocytaire. Le splénogramme montre 95 % de lymphocytes. La biopsie hépatique retrouve une infiltration lymphoïde des espaces périportaux.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : Les protéides totaux sont considérablement augmentés : 100 g par litre, en électrophorèse existe un pic net, l'immuno-électrophorèse retrouve une Ig M kappa (18 g par litre en ultra-centrifugation), les Ig G sont fortement diminuées, le taux de la cryoglobuline est alors de 5 g par litre et en ultra-centrifugation (10 mg par litre) comporte 30 % de Ig G et 60 % de Ig M, cette Ig M est identique au pic sérique.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Latex : entre 1/20.000 et 1/200.000 - Waaler-Rose : négatif - Taux du complément : normal - Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence.

FONCTION RENALE : Urée sanguine : normale - Protéinurie : 0,04 mg par minute (diffuse en immuno-électrophorèse) - Clearance de la créatinine : 50 ml/minute -

EVOLUTION : Traitement suivi : Prednisone 30 mg par jour, Chloraminophène 4 mg par jour. La malade ne fut plus revue dans le service.

CONCLUSION : Macroglobulinémie de Waldenström annoncée en 1961 par des symptômes liés à la cryoglobulinémie, en mai 1965 n'existait aucun signe d'infiltration lymphoïde, en 1966 apparaissait une infiltration lymphoïde diffuse.

OBSERVATION N° 37 -

Monsieur TRE ..., né en 1897 présente, depuis 1964, une maladie de Waldenström avec cryoglobulinémie cliniquement asymptomatique.

ANTECEDENTS : 1948 : apparition d'une claudication d'effort du mollet droit d'installation brutale. Cette douleur est très atténuée par une sympathectomie droite pratiquée en 1949. Depuis cette date, le périmètre de marche reste stationnaire (3 à 500 mètres) aucune autre complication liée à l'artérite n'apparaît.

De nombreux séjours en Extrême-Orient sont marqués par : une amibiase traitée et guérie en 1925, une fièvre typhoïde en 1954.

En 1961, ulcère duodénal associé à une hernie hiatale : la symptomatologie douloureuse disparaît après un traitement médical poursuivi 2 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En 1964, une anorexie, un amaigrissement de 10 kg, une asthénie intense conduisent au diagnostic de macroglobulinémie confirmé cliniquement par l'existence d'une hépato-splénomégalie, une poly-adénopathie discrète alors que quelques épistaxis ne sont pas liées à un trouble majeur de l'hémostase.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.200.000 - HT : 33 % - HB : 11 g - G.B. : 6.000 - PN : 55 - L : 40 - Plaquettes : 40.000 - Myélogramme : 54 % de cellules lymphoplasmocytaires.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 123 g. En immuno-électrophorèse, existe une Ig M anormale représentant en ultra-centrifugation 30 % de constituants lourds 19S et 5 % de constituants 26S.

Le traitement comportera une corticothérapie de 6 mois à la dose de 20 mg de Prednisone par jour, une chimiothérapie (Chloraminophène : 4 mg).

EVOLUTION : En 1965, une accentuation des adénopathies périphériques conduit à une augmentation du Chloraminophène (8 puis 6 mg) qui permet d'obtenir une amélioration clinique.

En 1967, Monsieur T ... est hospitalisé dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis lors d'un zona intercostal étendu hyperalgique. Cliniquement l'on note : l'absence de toute symptomatologie au froid, l'existence d'un zona intercostal, étendu sur trois espaces qui évoluera favorablement en 5 semaines, une altération récente de l'état général avec asthénie, quelques poussées fébriles à 38°-38°5; une anorexie marquée, il existe une hépato-splénomégalie importante, quelques ganglions axillaires et sus-claviculaires où la biopsie ne reconnaît qu'un aspect "inflammatoire banal", les oscillations sont fortement diminuées et de manière symétrique aux deux membres inférieurs.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.500.000 - HB : 12 g - HT : 35 % - G.B. : 8.300 - PN : 32 % - L : 54 % - Myélogramme normal (4 % de lymphocytes). L'anémie ne reçoit pas d'explication satisfaisante : la moelle est équilibrée, le test de Coombs négatif, il n'existe pas d'hypervolémie.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 76 g, immuno-électrophorèse : Ig M anormale, en électrophorèse, le pic est à 30 g par litre, l'IgA et l'IgG sont diminuées de manière modérée. Il existe une cryoglobulinémie mixte IgM - IgG à 15 mg par ml en ultra-centrifugation, il existe 15 % de constituants 7S.

TEST IMMUNOLOGIQUE : Coombs : négatif - B.W. : négatif -
 Latex positif : 1/20.000 - Anticorps antinucléaires : négatifs.

FONCTIONS RENALES : Elle est normale, clearance de la créatinine : 80 ml/minute
 Il existe une faible protéinurie (0,05 mg minute), électrophorèse des urines concentrées 100 fois montre un pic étroit : Bence Jones kappa.

EXAMENS DIVERS : Le fond d'oeil est normal, l'étude radiologique du squelette est normale. La recherche d'un cancer viscéral suspecté devant l'altération de l'état général (urographie intra-veineuse, radiographies digestives est vaine. Il n'existe pas d'amylose (biopsie rectale).

FONCTIONS HEPATIQUES : Il existe une rétention de la BSP (20 % à la 45ème minute). En l'absence de biopsie hépatique, il est difficile d'en préciser la nature.

EVOLUTION : Le Chloraminophène est poursuivi à la même dose, il est associé à une corticothérapie (Prednisone : 30 mg).

Revu pour la dernière fois à la consultation du service du Professeur Jean BERNARD en juin 1968, l'état clinique et biologique reste stable.

OBSERVATION N° 38 -

Madame VAD ... Edith, née en octobre 1901.

ANTECEDENTS : Hystérectomie pour fibrome en 1948. Aphtes buccaux récidivants depuis 1966. Hypertension artérielle constatée depuis 1967 (17-11).

HISTOIRE DE LA MALADIE : En juin 1967, apparition d'une éruption ortiée et de plaques purpuriques au niveau du 1/3 supérieur des cuisses, aggravées par l'orthostasme laissant une dermite ocre et une induration. Cette première éruption est améliorée par une corticothérapie à faible dose (10 mg).

En 1968, récurrence d'un purpura aux niveaux des cuisses et des jambes, il devient pratiquement permanent, s'accompagne de quelques douleurs des membres inférieurs, d'œdèmes malléolaires.

Durant l'hiver 1968, apparition d'un syndrome de Raynaud des deux mains tout à fait typique, influencé par le froid, il touche parfois les pieds ; il existe une érythrocyanose du menton et de la bouche au froid.

En juillet 1969, Madame V ... est vue par le Professeur agrégé TOURAINE : il existe un purpura nécrotique, la biopsie cutanée met en évidence une vascularite allergique typique. Un traitement par l'Extencilline semble déclencher ou du moins aggraver le purpura et en décembre 1969 réapparaît un purpura nécrotique de la face interne de la cuisse droite.

Poussées purpuriques, douleurs des membres inférieurs entraînant l'alitement et Madame V ... est adressée à la consultation du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis.

Cliniquement existent un purpura de la main droite, un purpura du tronc, pétéchial, très minimes ; quelques taches purpuriques sont relevées également au niveau de l'abdomen. Surtout au niveau des cuisses existent des nodules purpuriques joints à un purpura nécrotique (7 éléments de la jambe gauche, 12 à droite) de 4 mm à 4 cm de diamètre. Enfin, des lésions anciennes réalisent une dermite ocre. L'examen clinique est par ailleurs normal, il n'existe pas d'hépatome ni de splénomégalie. Pas de ganglions superficiels. L'examen neurologique est normal. Il n'existe pas de signes cliniques de syndrome de Sjögren.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.500.000 - Hb : 11,5 - Ht : 36 % - G.B. : 7.400 - PN : 89 % - PE : 8 % - L : 3 % - Plaquettes : 200.000 - Myélogramme : il existe 4 plasmocytes et 6 lymphocytes, sur la biopsie médullaire, il existe une hypoplasie myéloïde et par place de gros îlots lymphocytaires.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 52 g, dont sur l'électrophorèse papier 1 à 4 g de gamma globulines, l'immuno-électrophorèse confirme une diminution importante portant sur l'Ig G et l'Ig A globuline, alors que la ligne de précipitation de l'Ig M apparaît anormalement arquée et son isolement confirme l'existence d'une Ig M monoclonale kappa. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M-Ig G-Ig A. L'Ig M est monoclonale. Son taux est de 4 mg par ml, sa température maximale de précipitation est de 35°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Test au Latex : positif au 1/1 024e - Test de Waaler-Rose : au 1/40e - Anticorps anti-nucléaires : négatifs.

FONCTION RENALE : Il existe une insuffisance rénale. Urée sanguine : 85 cg par litre. Clearance de la créatinine inférieure à 20 ml par minute. Protéinurie diffuse :

1 g par 24 heures. Il existe une hématurie microscopique (entre 15 et 500 000 hématies/minute).

EXAMENS DIVERS : Examen oculaire : ne montre qu'un courant granuleux conjonctival, le test de Schirmer est négatif, les radiographies du squelette sont normales. La fonction hépatique est normale. L'hémostase enfin ne révèle pas d'anomalie.

EVOLUTION : Il s'agissait donc d'une macroglobulinémie de Waldenström avec hypo-gamma-globulinémie importante et cryoglobulinémie mixte M.G.A. Un traitement par le Chloraminophène : 6 mg et de la Prednisone (40 mg tous les 2 jours) est entrepris en février 1970.

En mars 1970, apparaît une fièvre entre 38 et 39°, des douleurs toujours plus intenses des membres inférieurs, des lésions ulcéro-nécrotiques des membres inférieurs de plusieurs centimètres de diamètres, surinfectées, entourées d'auréoles inflammatoires.

Enfin une nouvelle ulcération apparaît au milieu du mois de mars au niveau du membre supérieur gauche, elle mesure plusieurs centimètres de diamètre.

Madame V ... est alors réhospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD, le Chloraminophène est poursuivi mais la Prednisone est arrêtée en quelques jours. L'on pratique des plasmaphérèses de 800 cc. pendant 5 jours et le 5 avril 1970 devant la persistance de l'état infectieux (staphylocoques pathogènes, pyocyanique au niveau des ulcérations cutanées) malgré une antibiothérapie importante, un traitement par des γ globulines est débuté : 20 cc de gamma-globulines à 16 % par jour pendant 4 jours.

Le 10 avril, la fièvre persiste entre 38 et 38°5, l'insuffisance rénale s'aggrave, urée sanguine : 150 cg, oligurie inférieure à 500 cc par 24 heures.

Madame V ... est alors transférée dans le service du Professeur RICHET à l'Hôpital Tenon. L'hospitalisation est mouvementée : dialyse péritonéale, plusieurs séances d'épuration extra-rénale, en raison de la persistance de la fièvre et de problèmes locaux abdominaux, en cours de dialyse péritonéale. Après 1 mois d'hospitalisation, l'état rénal s'est amélioré, la fonction rénale reste stable avec une clearance de la créatinine autour de 15 ml par minute. L'état infectieux semble maîtrisé (10 jours d'apyrexie). Un syndrome de Raynaud intense a entraîné une nécrose de la pulpe du 5ème doigt de la main gauche durant cette hospitalisation.

Les examens immuno-chimiques restent inchangés, une biopsie rénale est pratiquée, elle montre de minimes lésions glomérulaires prolifératives.

Madame V ... peut donc retourner à Amiens avec un traitement comportant du Chloraminophène, 3 comprimés par jour.

Le décès survient dans des circonstances non précisées, 2 mois après sa dernière hospitalisation.

CONCLUSION : Macroglobulinémie de Waldenström, hypo-gamma-globulinémie. Cryoglobulinémie G.A.M., insuffisance rénale.

4°) CRYOGLOBULINEMIES DE TYPE IV

OBSERVATION N° 39 -

Madame AIC ..., née en 1940.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Durant l'hiver 1967 apparaît un syndrome de Raynaud des deux mains, parfois limité à la sensation de doigts morts. Le rôle du froid est évident.

Durant l'été 1967 apparaît une lucite au niveau du front, des bras, du thorax. Durant l'hiver 1968, le syndrome de Raynaud réapparaît, plus discret. En janvier, apparaît une discrète éruption de la face. Au mois de février, elle sera hospitalisée dans le service du Professeur RICHET (Prof. Agr. Jean-Philippe MERY*) peu après l'apparition d'un syndrome poly-articulaire discrètement fébrile (38°). Les articulations les plus souvent touchées sont celles des doigts, des poignets, des genoux. L'examen clinique retrouve un vespertilio qui disparaîtra rapidement, une très minime splénomégalie. Il existe également une alopecie surtout des oedèmes au niveau des mains et des pieds, satellites des articulations douloureuses.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES : G.R. : 3.900.000 - Hb : 12 g - G.B. : 9.400 - PN : 66 - PE : 3 % - L : 19 % - Plaquettes : 136.000 - La vitesse de sédimentation est à 24 à la première heure.

EXAMENS IMMUNO-CHIMIQUES : P.T. : 65 g/l, gammaglobuline : 16 g sur électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse ne montre pas de modifications des 3 immunoglobulines. Il existe une cryoglobulinémie extrêmement minime au taux de 50 à 100 gammas par litre, elle comprend en immuno-électrophorèse essentiellement des Ig G mais aussi de l'Ig M.

EXAMENS IMMUNOLOGIQUES : Il existe de nombreuses cellules LE, les anticorps anti-nucléaires recherchés par immunofluorescence sont positifs au taux du 1/500 et d'aspect homogène. Le test du Latex et le test de Waaler-Rose sont négatifs. Le test de Coombs est également négatif. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

FONCTION RENALE : Il n'existe pas d'atteinte rénale biologique : absence de protéinurie, clearance de la créatinine : 114 ml/l, absence d'hématurie microscopique. L'urographie intra-veineuse est normale. La biopsie rénale retrouve une atteinte glomérulaire diffuse indiscutable, cependant difficile à systématiser. Il existe une prolifération endocapillaire modérée, de rares dépôts hyalins et d'exceptionnels dépôts fibrinofides sous endothéliaux. Les artères sont normales.

EXAMENS DIVERS : Le fond d'oeil est normal, la fonction hépatique, les radios squelettique sont normales.

EVOLUTION : Un traitement comportant 1 mg/kg de Prednisone (mars 1968) a été entrepris. 4 mois après, les douleurs ont disparu. Tous les signes vaso-moteurs ont rétrocedé.

En novembre 1968, l'état clinique est excellent ; il persiste de rares cellules LE ; en immunofluorescence le taux des anticorps anti-nucléaires est au 1/10 et d'aspect homogène.

* Nous remercions le Professeur Agrégé MERY qui a bien voulu nous communiquer cette observation.

Durant l'année 1969, en raison d'anomalies biologiques et en particulier la persistance de cellules LE, l'on entreprend durant 4 mois un traitement d'1 mg/kg de Cortancyl, puis une chimiothérapie par le Chloraminophène 4 mg par jour.

En décembre 1969, il n'existe pratiquement aucun signe vaso-moteur malgré la période hivernale, la cryoglobuline a disparu. L'examen clinique est normal. La fonction rénale est toujours normale et une seconde biopsie rénale ne révèle cette fois-ci aucune altération pathologique. Le traitement est poursuivi : 20 mg de Cortancyl, 3 comprimés de Chloraminophène.

OBSERVATION N° 40 -

Monsieur BER ... Gilles, né en 1895.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition chez un homme jusque là en excellente santé, (contrôles médicaux systématiques) de manifestations articulaires : douleurs matinales diminuées par le repos dans le cours de la journée, il existe d'assez rares poussées inflammatoires touchant les poignets, les genoux, les chevilles. Assez rapidement apparaît une déformation des articulations métacarpo-phalangiennes des 2ème et 3ème doigts de la main droite.

En mars 1968, lors d'une infection rhino-pharyngée est effectuée une numération montrant l'existence d'une anémie à 3.300.000, d'une leuco-neutropénie (3.600 G.B. dont 50 % de P.N.).

En novembre 1968, Monsieur B ... est hospitalisé à l'hôpital Militaire de Bourges, puis adressé dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis. Cliniquement, il existe une arthrite rhumatoïde (diagnostic confirmé par le professeur KAHN) : Tuméfaction articulaire bilatérale au niveau des 2 styloïdes cubitales, les déformations métacarpo-phalangiennes déjà décrites, un aspect radiologique compatible avec ce diagnostic. L'examen clinique est sinon normal, il n'existe ni splénomégalie, ni hépatomégalie, ni adénopathies superficielles, l'examen neurologique est normal.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.500.000 - Hb : 7 g - Ht : 26 % - Réticulocytes 1 à 2 % - G.B. : 16 à 2.000 dont 30 à 40 % de P.N. - Plaquettes : 170.000 Myélogramme riche, comportant 50 à 60 % d'érythroblaste - Biopsie médullaire : hypoplasie myéloïde, présence d'un îlot lymphoïde peu pathologique à cet âge. Une épreuve isotopique (marquage par le fer 59 et le chrome 51) permet de montrer qu'il existe d'une part une diminution quantitative de l'érythropoïèse, d'autre part une destruction précoce des hématies et une hémolyse périphérique de 3 ou 4 fois la normale.

EXAMEN IMMUNO-HEMATOLOGIQUE : P.T. : 65 g par litre dont 10 à 14 gr de gamma-globulines sur l'électrophorèse papier, l'immuno-électrophorèse étant sensiblement normale. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M, Ig G, au taux de : 300 /ml. Sa température maximale de précipitation est de 27°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : négatif - Waaler-Rose : négatif - Test de Coombs : positif à une seule reprise sur 5 examens (avec des anti-gamma globulines polyvalentes). Absence d'anticorps anti-tissus. Anticorps anti-nucléaires négatifs.

FONCTION RENALE : Celle-ci est normale, tant l'urographie que les clearances, il n'existe ni hématuries, ni protéinurie anormale.

EXAMENS DIVERS : La recherche d'un cancer viscéral a été vaine, les radiographies squelettiques sont normales en dehors des signes compatibles avec une arthrite rhumatoïde, d'une coxarthrose gauche.

La ponction d'une articulation du genou gauche a montré un liquide inflammatoire, où le taux du complément est diminué, une ragocytose tout à fait compatible avec une arthrite rhumatoïde.

Il n'existe pas de syndrome sec, clinique ou biologique (test de Schirmer négatif).

CONCLUSION : Arthrite rhumatoïde séro-négative, découverte d'une cryoglobulinémie mixte M-G, sans expression clinique. Insuffisance médullaire avec une note hémolytique importante.

OBSERVATION N° 41 -

Monsieur BOUC ... Marcel, né en 1903.

ANTECEDENTS : En 1960, ictère vraisemblablement infectieux. En 1964, gastrectomie pour ulcère duodénal résistant au traitement médical et ayant entraîné une hémorragie digestive importante. Depuis la gastrectomie, existence d'une diarrhée (5 à 6 selles par jour) assez irrégulière, les radiographies digestives sont normales, il n'existe pas de syndrome de malabsorption. Il n'existe pas de dumping syndrome. Cette diarrhée post-gastrectomie a une origine microbienne et sera améliorée par un traitement antibiotique (Dr MODIGLIANI, service du Professeur BERNIER, Hôpital Saint-Lazare).

Contacts professionnels avec le Benzène durant 25 ans, la surveillance hématologique régulière n'a décelé aucune anomalie jusqu'en 1966. L'on note enfin un eczéma généralisé en 1965. Il existe un éthylisme chronique.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Depuis 1966 est apparu un syndrome de Raynaud des deux mains, nettement influencé par le froid, peu douloureux, durant une dizaine de minutes.

En janvier 1968, apparaît un purpura à la face d'extension des membres supérieurs, purpura de type vasculaire faite de petites macules d'un demi-centimètre de diamètre environ. Monsieur B ... est alors adressé à la consultation du Professeur Jean BERNARD d'autant qu'il existe une asthénie importante, un amaigrissement de 13 kg depuis la gastrectomie. Quelques arthralgies intermittentes mal définies sont relevées depuis 1966, siégeant surtout au niveau des articulations des membres inférieurs (chevilles, genoux). Ces épisodes articulaires, toujours peu intenses et difficiles à définir sont indépendants, du syndrome de Raynaud, du purpura, et aucun facteur déclenchant n'est retrouvé.

Cliniquement, il existe une hépatomégalie de 16 cm, la rate n'est pas perçue, il existe trois ganglions sus-claviculaires de petit volume (diamètre inférieur à 2 cm). La tension artérielle est normale, l'examen cardio-vasculaire est normal. L'examen neurologique ne retrouve pas d'anomalie.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.000.000 - Ht : 40 % - Hb : 14 g - G.B. : 6.200 - PN : 35 % - L : 60 % - M : 4 % - Différents myélogrammes retrouveront une fois 63 % de lymphocytes, 3 fois moins de 20 % de lymphocytes dans une moelle de richesse normale. 2 biopsies médullaires retrouvent une hypoplasie myéloïde sans aucun signe d'infiltration lymphocytaire. La lymphographie décèle une hyperplasie très minime des ganglions iliaques externes et lombaires avec quelques aspects micro-lacunaires dont on ne peut pas affirmer le caractère pathologique. La biopsie d'un ganglion cervical présente un aspect d'infiltration lymphocytaire homogène pouvant évoquer une hémopathie lymphotde.

EXAMEN IMMUNO-HEMATOLOGIQUE : P.T. : 75 g, gamma-globulines : 23 g par litre sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse retrouve une augmentation portant essentiellement sur les Ig G; l'Ig A, l'Ig M étant plus modérément augmentées.

Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G, au taux de 300 gammas par ml. L'Ig M apparaît polyclonale comportant les deux types de chaînes légères kappa et lambda après isolement de la fraction 19S en gradient de densité. La température maximale de précipitation est de 29°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : positif au 1/20.000 e - Waaler-Rose : positif au 1/600e - Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence - Recherche d'anticorps anti-thyroïdiens : négative - Recherche d'anticorps anti-estomac : positive en immunofluorescence.

EXPLORATION RENALE : Celle-ci est normale. Urée sanguine : 30 cg par litre. Protéinurie de 0,02 mg par minute diffuse en électrophorèse. HLM : normaux - Ionogramme normal - Clearance de la créatinine : 70 ml par minute - BSP : 72 %.

FONCTION HEPATIQUE : Il existe une rétention de la BSP (15 % à la 45ème minute). Le taux des enzymes hépatiques est normal, le taux de prothrombine est de 80%. Une biopsie hépatique retrouve une stéato-fibrose inflammatoire importante sans aspect de cirrhose franc. Il n'existe pas d'infiltration lymphoïde.

EXPLORATIONS DIVERSES : Radiographie du squelette ne montre qu'une arthrose rachidienne.

EXAMEN OPHTHALMOLOGIQUE : Il existe un courant granuleux conjonctival, le fond d'oeil est normal, il n'existe pas de courant granuleux rétinien, le test de Schirmer est négatif. Il n'existe aucun signe en faveur d'un syndrome de Sjögren. La rectoscopie est normale.

CONCLUSION : Il existe lors de cette première hospitalisation, deux problèmes :

- d'une part un problème digestif, la diarrhée cédera à un traitement antibiotique de 3 semaines, l'aspect de la biopsie hépatique, très inflammatoire conduit à un traitement de 2 mois par de la Prednisone, 30 mg par 24 heures. L'état général est nettement amélioré avec une reprise pondérale nette.

- d'autre part, un problème hématologique : la cryoglobulinémie était traduite outre le syndrome de Raynaud par une poussée purpurique restée isolée. Il existe des signes en faveur d'une infiltration lymphoïde encore limitée.

OBSERVATION N° 42 -

Madame BOUE ... G., née en 1910.

ANTECEDENTS : Ovariectomie à l'âge de 22 ans (cause non précisée). Aucun autre antécédent personnel ou familial notable.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition en 1959 d'un purpura inflammatoire des membres supérieurs et des membres inférieurs accompagné de taches chamois indurées. Elle est examinée par le Professeur CHRISTOL, l'examen clinique est normal, les examens biologiques sont les suivants :

G.B. : 6.800 - PN : 55 % - L : 25 % - Myélogramme : 4 % de lymphocytes, 1 % de plasmocytes - P.T. : 71 g par litre, dont 35 % de gamma-globulines. Une biopsie cutanée montre des infiltrats lymphoplasmocytaires péri-vasculaires avec parfois en leur centre une nécrose fibrinoïde.

De 1959 à 1963, il existe une ou deux poussées chaque mois de purpura, précédées d'un prurit parfois intense. Le froid ne joue aucun rôle dans son apparition, il fut aggravé par l'orthostatisme. En 1963, apparition de ganglions sus-claviculaires droits dont la biopsie montre l'aspect homogène : infiltration par des cellules lymphoïdes. L'immuno-électrophorèse pratiquée à cette époque montre une augmentation diffuse des trois classes d'immunoglobulines, l'absence de cryoglobuline, le taux des protéides totaux est de 94 g par litre. Une radiothérapie locale est effectuée (dose non précisée) puis pendant 4 ans une cortico-thérapie (20 à 30 mg) sera suivie de manière irrégulière.

En 1966, apparition de ganglions axillaires, la numération formule sanguine est normale (G.B. : 4.600 dont 64 % de polynucléaires, et 30 % de lymphocytes), aucun traitement.

Fin 1968, apparaît une tuméfaction lacrymale gauche avec absence de sécrétion lacrymale et la malade est alors adressée au Professeur Jean BERNARD.

Cliniquement, existent des adénopathies cervicales et axillaires droites, des ganglions rétro-cruraux, inguinaux, épitrochléens de volume modéré, le foie et la rate ne sont pas perçus. S'il existe une diminution de la sécrétion lacrymale affirmée par le test de Schirmer, il n'y a pas d'hypertrophie parotidienne.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.600.000 - HB : 11 g5 - Ht : 36 %
G.B. : 7.400 - PN : 77 % - L : 20 % - Plaquettes : 200.000 - Myélogramme : 6 % de lymphocytes, 4 % de plasmocytes - Ponction ganglionnaire inguinale : 90 % de lymphocytes - Biopsie ganglionnaire axillaire : homogénéisation par une prolifération lymphocytaire avec envahissement de la capsule ganglionnaire - Biopsie médullaire, existence d'un petit îlot lymphoïde - Lymphographie : envahissement des ganglions rétro-cruraux et lombaires de type sarcomateux.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. 100 g dont 46 g de gamma-globulines sur l'électrophorèse papier. En immuno-électrophorèse, il existe une augmentation diffuse portant sur les 3 classes d'immunoglobulines, il existe une cryoglobulinémie mixte G.A.M. à un taux faible (100 gammas par ml), sa température maximale de précipitation est de 27°. L'Ig M de la cryo isolée comporte les deux types de chaînes légères, kappa et lambda.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : positif au 1/2 000 - Waaler-Rose : négatif - Taux du complément : normal - Recherche d'anticorps anti-nucléaires : négative - Test de Coombs : négatif (agglutination des hématies traitées par les enzymes -

FONCTION RENALE : Urée sanguine : normale - Clearance de la créatinine : 104 ml/minute - HLM : 13.000 - Urographie intra-veineuse : rein gauche muet, on ne peut pas préciser son existence sur les tomographies de la région rénale. Il existe une protéinurie diffuse en électrophorèse (0,3 mg par minute).

EXPLORATION HEPATIQUE : Elle est normale (B.S.P. normale)

EXPLORATIONS DIVERSES : Radiographie squelettique normale, fond d'oeil : glaucome connu depuis 5 années.

CONCLUSION : Lymphosarcome apparu 4 ans après un purpura vasculaire, cryoglobulinémie mixte. Kérato conjonctivite sèche.

EVOLUTION : Le traitement entrepris en janvier 1969 est le suivant : Chloraminophène : 4 à 6 mg par jour. Il entraîne en juin 1969 une diminution importante du volume des adénopathies ; pendant les 3 mois qui ont suivi ce traitement, les signes cutanés ont semblé en nette régression, il ne persistait que quelques éléments érythémateux et vésiculaires. En août 1969, la Prednisone (30 mg) est ajoutée au traitement, il existe alors des lésions érythémateuses en plaques, parfois purpuriques puis érythémato-papuleuses évoquant cliniquement un trisymptôme de Gougerot.

En 1969, la corticothérapie est diminuée progressivement, une légère leucopénie entraîne la diminution des doses de Chloraminophène. Mais en janvier 1970, la régression des adénopathies persiste, les signes cutanés ont été favorablement influencés.

Madame B ... est réhospitalisée en décembre 1970 à Saint-Louis pour l'apparition de rectorragies. La rectoscopie, la biopsie rectale permettent de conclure à une infiltration lymphoplasmocytaire rectale. Des radiographies digestives objectivent une seconde atteinte au niveau de la dernière anse iléale.

CONCLUSION : Purpura vasculaire évoluant depuis 12 ans, lympho sarcome. Hyper-immuno-globulinémie diffuse (50 g/l). Kérato-conjonctivite sèche.

OBSERVATION N° 43 -

Enfant BRA ... M.C., née en 1955.

HISTOIRE DE LA MALADIE : A l'âge de 3 ans survient chez cet enfant une éruption ortiée suivie de quelques ecchymoses au niveau des membres inférieurs et l'on aurait alors constaté quelques ganglions cervicaux évanescents.

6 mois après survient pour la première fois une éruption pétéchiale puis ecchymotique de quelques jours : elle rechutera au bout de 6 mois puis ces épisodes se répèteront 1 à 2 fois tous les 2 ou 3 mois, durant de 4 à 6 jours, sans rapport évident avec le froid, mais majorés par l'orthostatisme.

A l'âge de 6 ans survient un syndrome polyarticulaire touchant essentiellement les chevilles, les poignets, accompagné d'une fièvre à 38°-39° avec altération de l'état général et nouvelle poussée purpurique importante. La vitesse de sédimentation est à 38-73, un traitement par de faible dose de Prednisone est entrepris (0,2 à 0,5 mg/kg).

A l'âge de 8 ans, survient une nouvelle poussée articulaire avec gonflement des chevilles et des genoux, accompagnée de douleurs abdominales, de nouvelles poussées purpuriques.

La numération formule sanguine, le myélogramme, l'hémostase sont alors normaux, il n'existe pas de protéinuries, la vitesse de sédimentation est alors à 30 à la première heure. Six mois après survient une amaurose transitoire de 24 h.

A l'âge de 9 ans, l'enfant est hospitalisée pour la première fois dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis, après une éruption cette fois vésiculo-bulleuse puis croûteuse accompagnée d'ecchymoses.

Cliniquement, le foie est légèrement augmenté de volume, le pôle inférieur de la rate est nettement perçu, il existe de petits ganglions des aires sus-claviculaires et axillaires. L'examen neurologique est normal. L'examen cardio-vasculaire, pulmonaire ne révèle pas d'anomalie.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.500.000 - Hb : 14 g - Ht : 45 % - G.B. : 14.400 - PN : 78 % - L : 18 % - M : 4 % - Le myélogramme est normal.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. 95 g par litre ; sur l'électrophorèse papier le taux des gamma-globulines est très franchement élevé : 45 g par litre, l'immuno-électrophorèse révèle que les 3 immuno-globulines, G, A, M sont augmentées de manière diffuse.

Il existe une cryoglobulinémie mixte IgM - IgG au taux de 300 gammas par ml, la température maximale de précipitation est de 15°, après ultra-centrifugation en gradient de densité, l'IgM comporte les deux types de chaînes légères kappa et lambda.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : positif au 1/200e - Waaler-Rose : négatif - Test de Coombs : négatif - Anticorps anti-nucléaires : négatifs - Absence d'anticorps anti-leucocytes, anti-plaquettes - Le taux des agglutinines froides est nul - Il n'existe pas d'anticorps anti-tissus.

EXPLORATION RENALE : Il existe une atteinte rénale marquée par une hématurie microscopique : 100 à 400.000 hématies minute, une protéinurie à 1 mg/minute, le taux de l'urée sanguine est normal, les clearances sont peu perturbées.

Une biopsie rénale montre des lésions très minimes : discrète prolifération des cellules endothéliales, quelques rares dépôts fibrinotides sous endothéliaux. Par contre, sur un fragment musculaire emporté lors de la biopsie rénale existe un aspect d'angéite nécrosante, typique.

EXPLORATIONS DIVERSES : Fond d'oeil normal, électro-encéphalogramme : existence d'ondes lentes, diffuses dans la région occipitale.

ETUDE DE L'HEMOSTASE : sans anomalie.

CONCLUSION : Il s'agissait donc d'une périartérite noueuse ayant débuté à l'âge de 3 ans et comportant lors de l'hospitalisation une atteinte cutanée, rénale, cérébrale, ainsi qu'une hyper-immuno-globulinémie très importante avec cryoglobulinémie mixte. A cette date, est entrepris un traitement à forte dose de Prednisone (80 à 100 mg par semaine chez cette enfant de 9 ans, associée à du Plaquenil, 2 comprimés par jour).

EVOLUTION : L'enfant sera régulièrement suivie par le Professeur Agrégé SELIGMANN, elle apparaîtra très vite cortico-dépendante, toute diminution de la corticothérapie en deçà de 20 mg par semaine entraînant la réapparition d'arthralgies et de purpura.

A l'âge de 10 ans, il persiste une légère splénomégalie, la vitesse de sédimentation est à 30 à la première heure, le taux des gamma-globulines est de 20 g par litre (P.T. 100 g par litre), le taux de la cryoglobuline diminue (50 à 100 gammas par ml), surtout il n'existe plus aucun signe d'atteinte rénale, le fond d'oeil est normal et il existe une amélioration sur l'électro-encéphalogramme.

A l'âge de 11 ans, persistance du purpura, des arthralgies, de fourmillements, d'une sensation de lourdeur des membres inférieurs ; apparition d'un livedo des deux pieds à l'orthostatisme. Les examens protidiques sont inchangés. (P.T. : 90 g avec en immuno-électrophorèse augmentation de l'Ig G et Ig M), le taux de la cryoglobuline reste très minime.

En février 1969, si l'état clinique est inchangé, la vitesse de sédimentation est à 90 à la première heure, le taux des gamma-globulines atteint 36 g par litre et le traitement suivi comporte : Prednisone : 20 mg, 4 jours par semaine, auquel est ajouté 2 mg de Chloraminophène chaque jour.

En septembre 1969, survient une nouvelle poussée marquée par la réapparition de poussées fébriles à 38°5-39° d'un purpura important des membres inférieurs, de céphalées à prédominance occipitale accompagnées une nouvelle fois d'une amaurose transitoire et de troubles psychiques (rôle de la cortico-thérapie ?) enfin de douleurs abdominales. L'examen, outre un retard statural (1 m 32 chez une enfant de 14 ans) ne retrouve qu'un livedo des membres inférieurs, il n'existe pas de splénomégalie.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.300.000 - Hb : 14 g - G.B. : 4.400 dont 90 % de polynucléaires neutrophiles - Plaquettes : 170.000 - Le chiffre des protides totaux atteint 100 g par litre, dont 40 g par litre de gamma-globuline - Le test au Latex reste positif, la recherche d'anticorps anti-nucléaires en immunofluorescence est négative - La cryoglobulinémie atteint 300 gammas par ml.

DIVERS : L'électro-encéphalogramme révèle de nouveau des ondes lentes occipitales. La clearance de la créatinine est de 120 ml/minute.

Cette nouvelle poussée sera traitée par Prednisone : 2 mg/kg, Imuran : 1 comprimé par jour, Chloraminophène : 2 comprimés par jour.

2 mois après, la vitesse de sédimentation est revenue à 15 à la première heure. Il existe 20 g de gamma-globulines, une protéinurie à 0,15 mg par minute, la clearance de la créatinine restant normale. Enfin, il existe une amélioration de l'électro-encéphalogramme.

Nouvelle hospitalisation en mars 1970 pour un état fébrile persistant en dépit d'une antibiothérapie de 15 jours :

Cliniquement l'on note :

1. les cicatrices d'un zona lombaire étendu datant de février 1970
2. un état cushingolde avec hypertension artérielle 15-12
3. une diminution du pouls tibial postérieur droit que signalait une douleur d'effort
4. une candidose buccale.

Le 6 mars 1970, survient une insuffisance respiratoire majeure avec apparition d'opacités floues non systématisées sur la radiographie thoracique ; cette pneumopathie n'est pas améliorée par un traitement antibiotique non spécifique. La découverte d'un pneumocystis carinii conduit à entreprendre un traitement par la Pentamidine. Les premiers jours du traitement sont marqués par une amélioration des signes fonctionnels respiratoires puis un collapsus avec anurie entraîne le décès (pas d'autopsie).

CONCLUSION : Péri-artérite noueuse survenant chez une enfant de 3 ans et évoluant pendant 11 années, marquée par une cortico-dépendance très nette, une hyperimmuno-globulinémie considérable, une cryoglobulinémie mixte M - G.

OBSERVATION N° 44 -

Madame BUR ..., née en 1908.

HISTOIRE DE LA MALADIE :

C'est en 1945, à l'âge de 37 ans, qu'apparaissent brutalement chez une malade jusqu'alors sans antécédent médical, une poly-arthrite inflammatoire fébrile. Douleurs diffuses initialement, vite fixées aux articulations des 4 membres mais prédominant aux grosses articulations (genoux, chevilles, épaules). Il existe une fièvre à 38°-38°5. Cet épisode, peu amélioré par les salicylés, dure 6 mois. Les manifestations douloureuses restent espacées, inconstamment accompagnées de fièvre.

En 1947, au cours d'un nouvel épisode fébrile avec infection pulmonaire sont pratiqués divers examens : la vitesse de sédimentation est élevée, 60 à la première heure, la numération formule sanguine est normale, une ponction sternale aurait été normale.

Entre 1947 et 1955, l'état général reste médiocre, poussées fébriles et arthralgies surviennent 5 à 10 fois l'an, cédant spontanément. En 1955, surviennent plusieurs épisodes de gonflement parotidien bilatéral. Une biopsie parotidienne (Professeur DE-CHAUME) montre un aspect de parotidite chronique avec sclérose et différenciation des acini. Une corticothérapie (Prednisone : 10 à 30 mg) est débutée. Elle sera poursuivie les années suivantes de manière continue mais à faible dose (5 à 15 mg). Elle diminue fréquence et intensité des arthralgies.

En 1957, pour la première fois apparaît une éruption purpurique des membres inférieurs : celle-ci est localisée à la face interne des cuisses et aux deux jambes. Les éléments mesurent quelques millimètres de diamètre, s'accompagnant d'ecchymoses. Ces poussées purpuriques se renouvellent fréquemment (une à deux par mois accompagnées volontiers de douleurs articulaires et de fièvre).

En 1959, Madame B ... est hospitalisée dans le service du Professeur AZERAD : Cliniquement existent : Un syndrome de Sjögren : xérostomie, sécheresse oculaire, tuméfaction parotidienne alors minime, une cryoglobuline sérique est notée pour la première fois. Une biopsie cutanée montre au niveau d'un vaisseau dermique une thrombose hyaline (Dr GRUPPER).

En 1960, durant l'hiver, de nouveaux symptômes apparaissent : un syndrome de Raynaud des membres supérieurs ; surtout des signes neurologiques pour lesquels elle est adressée au Professeur GARCIN : Troubles sensitifs tout d'abord déclenchés de manière nette par le froid : paresthésie et sensation de striction au niveau des pieds puis remontant aux genoux ; elles s'accompagnent de douleurs des membres inférieurs prédominant aux mollets.

Cliniquement, existe une diminution de la force musculaire des extenseurs des deux pieds, des inter-osseux et des extenseurs des deux mains. Aux membres inférieurs, une hypo-esthésie de la face dorsale des mains. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

Biologiquement, existent une hyperprotéidémie à 80 g par litre, une augmentation nette des gamma-globulines. La cryoglobuline étudiée alors par le Professeur Agrégé SELIGMANN est mixte : Ig M - Ig G. Parmi les autres explorations effectuées une biopsie musculaire montre un aspect d'angéite nécrosante avec granulome péri-artériel évocateur d'une péri-artérite noueuse (Professeur LAPRESLE).

En 1961, les troubles moteurs sont franchement améliorés, les signes sensitifs objectifs ont pratiquement disparu.

Entre 1961 et 1967, l'état clinique reste grave : si les signes neurologiques ont totalement régressé cliniquement et électriquement, douleurs articulaires, fièvre et purpura persistent. Madame B ... reste cortico-dépendante ; plusieurs essais de sevrage

en 1964, 1967 sont des échecs en dépit d'une association avec le Chloraminophène (4 mg pendant 2 mois à chaque tentative de sevrage) mais ce dernier ne put être poursuivi plus longtemps en raison d'une intolérance digestive.

Lorsqu'elle est hospitalisée en novembre 1967 dans le service du Professeur Jean BERNARD à Saint-Louis trois problèmes se dégagent :

- celui des complications liées très vraisemblablement à la cortico-thérapie au long cours : cataracte bilatérale qui sera opérée en décembre 1967, hypertension artérielle modérée 18-11, mais accompagnée d'une insuffisance ventriculaire gauche docile au régime désodé et aux tonicardiaques.
- celui d'une atteinte rénale, urée sanguine : 40 cg, créatininémie : 14 mg, protéinurie minime (traces), HLM : normaux, clearance de la créatinine : 38 mg par minute. Il ne fut pas pratiqué de biopsie rénale.
- problème thérapeutique, un nouvel essai d'une chimiothérapie à visée immunosuppressive est tentée : Chloraminophène : 4 mg par jour.

L'examen clinique apparaissait inchangé en dehors des signes d'insuffisance ventriculaire gauche, d'un livédo réticulé apparu au cours des deux dernières années, influencé par le froid.

Une étude familiale par contre permet de retenir le diagnostic de péri-artérite nouvelle chez un neveu de Madame B ... (Docteur CLAUVEL).

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : (novembre 1967)

G.R. : 3.800.000 - HB : 12,5 g - Ht : 40 % - G.B. : 5.600 - PN : 75 % - PE : 5 %
L : 20 % - Plaquettes : 230.000 - Fer sérique normal - Myélogramme : normal (5 % de lymphocytes).

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 80 g - γ globulines : 18 g par litre - Cryoglobuline : 360 gammas par ml, elle est mixte Ig M - Ig G. Température de précipitation : 18°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Waaler-Rose : négatif - Latex : négatif - Anticorps anti-estomac : négatif - anticorps anti-thyroïdien : négatif - Recherche de cellules LE, anticorps anti-nucléaires : négative - B.W. : négatif.

DIVERS : Fond d'oeil : normal, étude radiologique du squelette : normale

CONCLUSIONS : Syndrome de Sjögren avec cryoglobulinémie mixte et angéite nécrosante. Polyarthrite, poussées fébriles évoluant depuis 26 ans. Les corticoïdes eurent une efficacité indiscutable.

OBSERVATION N° 45 -

Madame CAN ..., née en 1943.

ANTECEDENTS : Dans l'enfance, infections bronchiques fréquentes. Une dilatation des bronches localisée est découverte en février 1958 (examen lipiodolé bronchique). Antécédents familiaux négatifs.

HISTOIRE DE LA MALADIE : C'est celle d'un lupus érythémateux disséminé découvert en février 1958 : en effet, après une injection de Pénicilline, apparition d'une éruption lupique typique de la face, érythémato-squameuse, disparaissant en 1 mois. Quelques semaines plus tard, surviennent des douleurs articulaires touchant les genoux, chevilles qui persistent en dépit d'un traitement par 1 mg/kilo de Cortancyl, et une antibiothérapie.

En avril 1958, réapparaît une éruption de la face et du cou accompagnée d'un léger oedème et de céphalées. A cette époque, le coeur était normal. C'est en juillet 1968, qu'une biopsie cutanée confirme le diagnostic de lupus érythémateux disséminé, une nouvelle injection de Pénicilline déclenche une éruption papuleuse généralisée avec oedème de la face. A cette époque, la fonction rénale est normale. La malade reste sous des doses variables entre 20 et 40 mg de Prednisone chaque jour.

En novembre 1958, elle est adressée pour la première fois au Professeur SELIGMANN et hospitalisée à l'hôpital Saint-Louis. Il existe alors une imprégnation cortisonique, des lésions cutanées lupiques (macules polycycliques squameuses des avant-bras, du cou, des doigts, des télangiectasies au niveau de la face, une alopecie).

L'examen cardio-vasculaire montre l'existence d'une insuffisance mitrale sans signe de défaillance cardiaque. Surtout pour la première fois est mis en évidence une altération de la fonction rénale.

L'examen clinique ne retrouve, par ailleurs, ni foie ni rate, les ganglions ne sont pas perçus.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. 3.100.000 - Hb : 11 g - réticulocytes : 3,6 % G.B. : 39.000 - PN : 95 % - Plaquettes : 230.000 - Le myélogramme : riche, comportant 5 % de lymphocytes.

EXAMEN IMMUNO-HEMATOLOGIQUE : P.T. : 70 g par litre, gamma-globulines entre 18 et 20 g par litre, l'immuno-électrophorèse montre un taux sensiblement normal d'immuno-globulines, la bêta 1A est légèrement diminuée, il n'existe pas de cryoglobuline.

La recherche de cellules LE est négative, la recherche d'anti-D.N.A. effectuée après un long traitement cortisonique est négative.

ETUDE DE LA FONCTION RENALE : Fonction rénale étudiée dans le service du Professeur HAMBURGER, il existe une néphropathie que traduit une urée sanguine à 190 cg, une protéinurie diffuse à 2 mg/minute, une hématurie microscopique au taux de 200.000 hématies minute enfin sur la biopsie rénale des lésions focales, des thrombi-fibrinoïdes, une prolifération endo-capillaire tout à fait compatible avec le diagnostic de maladie lupique.

EVOLUTION : Le traitement institué, corticothérapie progressivement diminuée et Plaquenil (3 comprimés) entraîne l'amélioration des anomalies cliniques. L'urée sanguine revient en décembre à 60 cg par litre, l'hématurie microscopique disparaît, la vitesse de sédimentation est à 20 et la polynucléose initiale et inhabituelle disparaît également (5.000 G.B. dont 50 % de P.N.).

En janvier 1960, de nouveau, réapparaissent quelques signes cutanés, l'examen clinique est sinon normal, le taux des gamma-globulines à 15 g par litre, il n'existe pas de cryoglobuline et des traces de protéinurie dans les urines de 24 h. En 1959, le traitement comprend 5 mg de Cortancyl par jour et 1 ou 2 comprimés de Nivaquine.

En janvier 1961, toute trace d'altération de la fonction rénale a disparu, les clearances sont normales. Entre 1962 et 1969, l'évolution de cette maladie lupique sera quiescente : le Cortancyl sera arrêté en 1964, le Plaquenil poursuivi à la dose de 2 comprimés par jour. Les examens immunologiques montrent la constante négativité de la recherche d'anticorps anti-D.N.A., les anticorps anti-nucléaires recherchés en immunofluorescence sont positifs depuis leur première recherche datant de 1962 à un taux variant entre le 1/10e et le 1/100e, leur aspect est homogène, parfois nucléolé et moucheté.

En 1967, une otite chronique nécessite une tympanoplastie (intervention encadrée d'une corticothérapie, d'une antibiothérapie).

En novembre 1969, le traitement est arrêté, la vitesse de sédimentation est à 20 à la première heure, la numération formule sanguine est normale, le taux des gamma-globulines est de 20 gr par litre, l'on découvre pour la première fois une cryoglobulinémie mixte M-G, aucun signe clinique ne peut être rattaché à l'apparition de cette cryoglobuline qui sera confirmée sur des prélèvements ultérieurs.

En 1970 cependant, quelques arthralgies, une discrète accélération de la vitesse de sédimentation nécessitent la reprise de la cortico-thérapie.

CONCLUSION : Lupus érythémateux disséminé apparu chez une enfant de 15 ans et évoluant durant 13 années, avec une atteinte rénale initiale grave, régressive sous traitement. Cryoglobulinémie mixte M-G, apparue lors de la 12ème année de l'évolution, sans symptomatologie clinique.

Monsieur COM ..., né en 1902.

ANTECEDENTS : En 1932, à l'âge de 30 ans : hémip légie droite régressive dont l'étiologie n'a pas été reconnue. Ethylisme chronique.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition en novembre 1966 d'une asthénie intense, rapidement croissante, d'un amaigrissement considérable de 10 kg en 3 mois. Il est hospitalisé dans le Service du Professeur LAROCHE à l'hôpital Cochin pour une multinévrite sensitivo-motrice des membres inférieurs. La découverte de ganglions inguinaux, conduit à son hospitalisation dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis.

Cliniquement, il est noté un syndrome de Raynaud survenant au froid dont on ne peut préciser la date d'apparition. Un purpura iliaque droit, pétéchial, qui disparaît après deux poussées successives en une quinzaine de jours.

L'examen neurologique difficile à pratiquer retrouve les faits suivants : depuis 3 mois des lipothymies avec deux pertes de connaissance vraies de quelques secondes, un dérobage des membres inférieurs depuis 15 jours environ. L'examen retrouve des troubles moteurs et sensitifs du membre supérieur droit et des membres inférieurs : ceux-ci ne sont pas systématisés, il n'existe pas d'atteinte tronculaire ; seuls les réflexes achilléens sont abolis, le réflexe cutané plantaire est en flexion. Il existe une hypo-esthésie superficielle au tact et à la piqure, quelques erreurs lors de l'examen de la sensibilité profonde ; enfin, des manifestations psychiques : désorientation temporo-spatiale, obnubilation croissante rendant difficile l'interrogatoire. L'examen du fond d'oeil est normal. Il n'existe pas d'anomalie à l'électro-encéphalogramme. Par ailleurs, le foie déborde de deux travers de doigts le rebord costal. La rate n'est pas perçue. Il existe des adénopathies inguinales de volume modéré.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.200.000 - Ht : 32 % - HB : 10 g - G.B. : 5.400 - PN : 85 % - L : 15 % - Plaquettes : 190.000 - 2 myélogrammes sont normaux - La biopsie médullaire montre une moelle hypoplasique avec quelques flots lympho-plasmocytaires. La ponction d'un ganglion inguinal retrouve une prolifération réticulaire à différenciation plasmocytaire.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : P.T. : 68 g, gamma-globulines : 18 g sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse retrouve une augmentation portant sur les 3 immuno-globulines mais prédominant très nettement sur l'Ig M (9 mg par ml dosée par la méthode de Mancini). L'ultra-centrifugation du sérum outre 80 % de constituants 4S sépare 11 % de constituants 7S, 3 % de constituants 13S et enfin 4 % de constituants 19S. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G - Ig A, au taux de 200 gammas par ml. La température maximale de précipitation est de 17°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : positif au 1/2 000e - Waaler-Rose : positif au 1/200e - Anticorps anti-nucléaires : positif au 1/10e en immunofluorescence avec un aspect homogène et moucheté. Recherche d'anticorps anti-D.N.A. négative. B.W. : négatif - Test de Coombs : négatif - Taux du complément nul.

FONCTION RENALE : Celle-ci semble normale. Urée sanguine : normale. Clearance de l'urée : 60 ml par minute. Il existe une protéinurie de 0,01 mg par minute comportant en électrophorèse un pic étroit non identifié. Il n'existait pas de protéine de Bence-Jones dans les urines (recherchée par thermo-solubilité).

AUTRES EXPLORATIONS:

1. Neurologique : afin de définir le syndrome neurologique, ont été pratiqués :
 - une biopsie musculaire : atteinte neurogène probable, petite lésion de myosite avec de très rares infiltrats mononucléés. L'électro-myogramme confirme l'existence d'une atteinte neurogène périphérique.
 - le liquide céphalo-rachidien est normal : albumino-rachie 0,20 g par litre. Electrophorèse du liquide céphalo-rachidien : normal.
 - radiographies squelettiques normales.
2. Hémostase : léger allongement du temps de thrombine (30" par un témoin à 18"). Déficit modéré en facteur VII et X : 50 %.
3. Enfin la recherche d'une amylose (biopsie hépatique, biopsie rectale, biopsie musculaire) est négative.
4. Biopsie hépatique et clearance de la B.S.P. confirment l'existence d'une cirrhose hépatique.

CONCLUSION : Réticulo-sarcome à différenciation plasmocytaire dont l'histoire clinique a été dominée par des troubles neurologiques. Multinévrite sensitivo-motrice, trouble de la conscience.

Il existe une hyper-immuno-globulinémie diffuse avec cryoglobulinémie.

L'évolution sera rapidement défavorable. Avant qu'un traitement corticoïde n'ait agi ou qu'une chimio-thérapie n'ait été débutée, un coma vigil, un syndrome infectieux emportent le malade. Pas d'autopsie.

Monsieur CRO ... L., 58 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En juillet-août 1968, une asthénie, un amaigrissement modéré précèdent l'éclosion d'un foyer pulmonaire gauche hautement fébrile qui motive son hospitalisation dans le Service du Professeur WOLFROMM à l'hôpital Rothschild : cette hospitalisation est marquée d'une part par la découverte et la guérison d'un foyer suppuré de la base gauche accompagné d'une réaction pleurale aseptique ; (un traitement antibiotique de 3 semaines permet la guérison et la disparition des images radiologiques) et d'autre part, d'emblée la découverte de ganglions sus-claviculaires gauches et inguinaux gauches. Les explorations pratiquées montrent la diffusion de l'atteinte ganglionnaire : ganglions médiastinaux para-trachéaux sur la radiographie thoracique, lymphographie pathologique : atteinte de type sarcomateux des ganglions rétro-cruraux gauches et lombaires droits. La biopsie d'un ganglion axillaire permet le diagnostic de maladie de Hodgkin. Monsieur C ... est alors adressé dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis :

L'examen clinique est inchangé, il n'existe aucun signe cutané, aucun signe fonctionnel évocateur de cryoglobulinémie. Les P.T. sont à 76 g par litre et sur l'électrophorèse papier il existe un taux normal (15 g par litre) de gamma-globulines, sans pic anormal décelable ; par contre, une augmentation alpha-2-globulines et une accélération de la vitesse de sédimentation à 94 mm à la première heure.

En octobre 1968 est alors débutée une chimiothérapie associant en cure discontinue caryolysine, vincristine et méthyl-hydrazine associés à de courtes cures de Prednisone. Si ce traitement permet d'obtenir une régression notable des adénopathies, cette hospitalisation est marquée par trois accidents emboliques avec cœur pulmonaire aigu.

En décembre 1968, la poursuite du traitement est assurée à l'hôpital Villiers-le-Bel par le Docteur MARSALEIX, la chimiothérapie sera poursuivie jusqu'en mai 1969.

EVOLUTION : Des anomalies protidiques très particulières apparaissent :

- janvier 1969, un purpura des membres inférieurs de type vasculaire (plaquettes : 200.000), non influencé par le froid, majoré par l'orthostatisme conduit à la découverte d'une cryoglobulinémie. On ne notera que deux poussées purpuriques vite résolutives.

- en février 1969, est notée une hypo-gamma-globulinémie à 7 g sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse est normale.

- le 8 mars 1969, la cryoglobuline n'est pas retrouvée, il existe en immuno-électrophorèse une immunoglobuline pathologique IgG lambda.

- en avril 1969, confirmation d'une augmentation considérable des gammaglobulines (40 g par litre) essentiellement constituée par une augmentation diffuse des IgG et un pic anormal IgG lambda. L'existence d'une cryoglobulinémie est confirmée.

L'examen est alors normal. Il ne persiste aucun ganglion, le foie et la rate sont normaux, la radiographie thoracique est normale, il n'existe plus trace des ganglions pathologiques sur la radiographie d'abdomen sans préparation (contrôle de lymphographie). La vitesse de sédimentation est fortement accélérée à 119 à la première heure.

- en mai 1969, l'état clinique est inchangé, le taux des X globulines n'est plus que de 23 g par litre avec persistance d'un pic IgG anormal et d'une cryoglobulinémie mixte IgM - IgG au taux de 200 gammas par ml, sa température de précipitation est de 21°. Les IgG entrant dans sa composition sont étrangères à l'IgG lambda du pic. Les différentes explorations pratiquées pour tenter de trouver une explication seront vaines :

- le myélogramme est normal, la biopsie médullaire ne révèle pas d'anomalie, les radiographies squelettiques sont normales, la recherche d'une amylose est négative (épreuve du rouge Congo, biopsie rectale).
- le test du Latex est négatif, le test de Waaler-Rose également ; il n'existe pas d'anticorps anti-nucléaires en immunofluorescence, test de Coombs négatif.
- la disparition de toute anomalie clinique. Les problèmes non résolus posés par l'apparition si rapide d'un pic globulinique anormal et d'une augmentation aussi considérable des γ globulines font recommander une abstention thérapeutique.

- Durant l'été 1969, l'état général du malade est bon, il n'existe aucun signe de récurrence, mais en septembre 1969 surviennent des poussées fébriles inexpliquées par une localisation infectieuse et Monsieur C... est réhospitalisé en septembre 1969 dans le service du Professeur Jean BERNARD.

Cliniquement existe une rechute de la maladie de Hodgkin : hépatosplénomégalie, réapparition de ganglions superficiels au niveau des aires sus-claviculaires et axillaires. Il n'existe aucun signe clinique évoquant une cryoglobulinémie.

Depuis le 15 septembre, surviennent des troubles psychiques importants avec désorientation, trouble de la mémoire et détérioration intellectuelle importante.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.300.000 - HB : 10 g - Ht : 32 % - G.B. : 12.000 - PN : 79 % - L : 8 % - M : 9 % - Plaquettes : 30.000 - Le myélogramme est normal.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 75 g par litre, l'électrophorèse révèle l'existence de deux pics anormaux en position bêta-2- et gamma, alors que l'ensemble des gamma-globulines est de 18 g par litre. La cryoglobulinémie mixte persiste à un taux encore plus faible (100 gammas par ml) et est indépendante des deux pics Ig G observés sur l'immuno-électrophorèse. Ig A et Ig M sont normales.

AUTRES EXPLORATIONS : Il existe une insuffisance rénale : Urée : 120 cg par litre. Protéinurie : 0,16 mg par minute, diffuse en électrophorèse (comportant les deux pics bêta-2 et gamma), absence d'hématies dans le culot urinaire. Clearance de l'urée : 10 ml minute. Le myélogramme est sensiblement normal.

EVOLUTION : Celle-ci est rapidement défavorable en dépit de la reprise d'une chimiothérapie (VELBE associé à une corticothérapie qui permet d'obtenir une rémission thermique). Le décès est secondaire à une pneumopathie de la base gauche. Il est difficile dans ce contexte d'interpréter les variations protidiques alors observées, disparition de la cryoglobuline et du pic bêta-2, persistance du pic gamma.

AUTOPSIE : Elle confirme l'existence d'une maladie de Hodgkin avec localisation ganglionnaire, hépatique, splénique, médullaire.

CONCLUSION : Maladie de Hodgkin évoluant depuis 16 mois, dont l'évolution est essentiellement marquée par une évolution protidique remarquable. Apparition rapide d'un pic Ig G, d'une cryoglobulinémie mixte et 5 mois après d'une seconde paraprotéine. Insuffisance rénale sans document histologique à la phase finale de la maladie.

OBSERVATION N° 48 -

Monsieur CUR ..., né en 1900.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En 1964 apparaît un syndrome de Raynaud touchant les deux derniers doigts de chaque main, son apparition est favorisée par le froid. le froid.

En juin 1965, installation brutale d'une paralysie du sciatique poplitée externe gauche et parallèlement apparition d'un purpura vasculaire des membres inférieurs, il s'accompagne d'un léger oedème de la cheville, remonte jusqu'aux cuisses et touche secondairement la face dorsale des mains, il est précédé d'un prurit et les poussées s'accompagnent d'arthralgies diffuses, minimes, qui peuvent persister en dehors du purpura. L'évolution de la paralysie est favorable et disparaîtra sans séquelle après une année ; les poussées purpuriques sont peu fréquentes, une poussée tous les deux ou trois mois, diffuses, remontant jusqu'à l'abdomen et aux fesses. Ce purpura vasculaire le conduira en décembre 1968 à la consultation du Professeur Jean BERNARD (Docteur CLAUVEL).

L'examen clinique est alors normal en dehors du purpura qui réalise des éléments de taille variable, parfois légèrement surélevés. Son apparition est favorisée par l'orthostatisme ; sa persistance, le prurit ou les paresthésies qui l'accompagnent contribuent à rendre ces poussées très pénibles.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.800.000 - HB : 13 g5 - Ht : 40 % - G.B. : 3.400 - PN : 70 % - L : 18 % - Plaquettes : 200.000 - Myélogramme : 8 % de lymphocytes.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 75 gpar litre, gamma-globulines : 19 g par litre sur l'électrophorèse en papier ; l'immuno-électrophorèse : discrète diminution de l'IgG alors que l'IgA est normale, l'IgM discrètement augmentée. Il existe une cryoglobulinémie mixte, IgM - IgG au taux de 500 gammas par ml, la température maximale de précipitation est de 31°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : 1/2 000 e - Waaler-Rose : 1/300 e Coombs : négatif - Taux du complément : normal.

FONCTION RENALE : Urée sanguine : 30 cg - Protéinurie : absente - HLM : normaux - Clearance de la créatinine : 80 ml par minute.

EXPLORATIONS DIVERSES : Biopsie cutanée : les vaisseaux sont normaux, il existe quelques éléments inflammatoires lympho-plasmocytaires péri-vasculaire. Il n'existe pas de syndrome de Sjögren, mais le test de Schirmer montre une légère diminution de la sécrétion lacrymale (7 mm au niveau de l'oeil gauche et de l'oeil droit), test au rose bengale : négatif.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie mixte essentielle, paralysie du sciatique poplitée externe apparu parallèlement à l'installation d'un purpura vasculaire.

OBSERVATION N° 49 -

Monsieur DESF ... R., né en juillet 1927.

ANTECEDENT : Aucun antécédent pathologique notable avant 1961 en dehors d'un éthylisme modéré.

HISTOIRE DE LA MALADIE : 1961. Apparition d'un purpura inflammatoire des membres inférieurs nettement influencé par l'orthostatisme ; en effet, Monsieur D ... est mécanicien et constamment debout durant sa journée de travail, ce purpura touche les membres inférieurs, parfois plus diffus, une poussée dure de 4 à 8 jours. Elles sont précédées de très vives douleurs distales au niveau des chevilles, des pieds, parfois ces douleurs remontent en chaussette au niveau des jambes. En dehors de toutes poussées purpuriques, des paresthésies des extrémités sont fréquentes, un prurit, une poussée urticarienne sera notée à 3 reprises entre 1961 et 1967. Le froid est étranger au déclenchement des poussées purpuriques. L'on note des arthralgies au niveau du genou. La répétition des poussées purpuriques, le retentissement sur l'activité professionnelle de Monsieur D ... mais aussi l'intensité des douleurs et des paresthésies conduiront en 1967 Monsieur D ... dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis.

Cliniquement, il existe de grandes plaques purpuriques de 1 à plusieurs centimètres de diamètre parfois légèrement surélevées siègeant au niveau des jambes, de la face interne des cuisses, ne dépassant pas les membres inférieurs, l'influence de l'orthostatisme est ici encore très nette. Seul le repos permet la disparition de l'épisode purpurique.

L'examen clinique est normal, foie et rate ne sont pas perçus, les aires ganglionnaires sont libres, l'examen neurologique est normal (il n'existe pas en particulier de troubles sensitifs objectifs au niveau des membres inférieurs). Il n'existe pas de syndrome de Sjögren. L'examen articulaire est normal.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 5.000.000 - G.B. : 5.600 - PN : 78 % - L : 22 % - Plaquettes : 200.000 - Ponction sternale : 2 à 4 lymphocytes dans une moelle riche - Biopsie médullaire : moelle normale - Lymphographie : aucune image pathologique.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 84 g, légère augmentation des IgG en immuno-électrophorèse, diminution de l'IgA alors que l'IgM apparaît normale. Il existe une cryoglobulinémie mixte IgM - IgG, son taux est de 2 à 400 gammas par ml. Sa température maximale de précipitation est de 20°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : positif au 1/200e - 1/2 000 (3 examens négatifs) - Waaler-Rose : négatif - Anticorps anti-nucléaires : positifs au 1/50e en immunofluorescence, leur aspect est homogène ou cerclé - Recherche de cellules LE : négative - Taux du Complément : normal - Test de Coombs : négatif - B.W. : négatif.

EXPLORATION RENALE : Urée sanguine : 30 cg - Protéinurie : 0,06 mg par minute, diffuse en électrophorèse - HLM : normal - Clearance de la créatinine : 115 ml par minute.

FONCTION HEPATIQUE : En raison d'une minime rétention de la B.S.P. (8 % à la 45ème minute) et d'un éthylisme chronique) il a été pratiqué une biopsie hépatique qui ne montrait que des lésions très minimes (petite fibrose sus-hépatique).

AUTRES EXAMENS DIVERS : Radio squelettiques normales. Examen ophtalmologique : normal (fond d'oeil normal, pas de courant granuleux conjonctival ou rétinien, test de Schirmer négatif).

EVOLUTION : Un traitement par le Plaquenil (3 comprimés par jour) a été conseillé.

Entre 1967 et 1969, il semble que les poussées purpuriques aient franchement diminuées, il a été possible à Monsieur D ... de reprendre une activité professionnelle sensiblement normale. L'examen clinique reste inchangé, il n'y a pas de modifications de la symptomatologie cutanée, essentiellement et toujours déclenchée par l'orthostatisme, insensible au froid.

En janvier 1970, quelques picotements oculaires font de nouveau pratiquer un test de Schirmer qui se révèle positif, il n'existe pas d'autres signes de syndrome sec actuellement.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie idiopathique Ig M-Ig G évoluant depuis 9 ans.

OBSERVATION N° 50 -

Monsieur DESL ..., né en 1935.

ANTECEDENTS : Manifestations asthmatiques depuis l'âge de 30 ans entraînant actuellement une légère dyspnée d'effort. Douleurs articulaires apparues depuis l'âge de 25 ans essentiellement matinales, cédant au dérouillage, ces douleurs atteignent toutes les articulations et cèdent aisément à la prise d'Aspirine.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition depuis 10 années d'un syndrome de Raynaud touchant les deux mains. Monsieur D ... sera adressé à la consultation du Professeur Jean BERNARD en août 1969, lors de l'apparition d'un purpura vasculaire des membres inférieurs, il existe en effet à l'examen des taches purpuriques et ecchymotiques de la tête d'épingle à une pièce de 1 centime. Quelques-unes siègent aux membres supérieurs, ce purpura s'est accompagné pour la première fois d'un léger oedème des membres inférieurs.

L'examen clinique est sinon normal, le foie mesure 10 cm sur la ligne mamelonnaire, la rate n'est point perçue, il existe quelques ganglions axillaires de la taille d'un pois. La bouche est légèrement sèche, les parotides, la langue sont normales.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.200.000 - Ht : 45 % - G.B. : 10.000 - PN : 79 % - L : 5 % - Plaquettes : 270.000 - Myélogramme : normal comportant 4 à 6 % de lymphocytes - Biopsie médullaire : normale - Lymphographie : normale.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 72 g, γ globuline : 13 g par litre sur l'électrophorèse papier, l'immuno-électrophorèse du sérum révèle une légère augmentation de l'Ig A, une diminution des Ig G alors que l'Ig M apparaît normale. L'ultra-centrifugation analytique du sérum révélant 20 % de constituants 7S et 2 % de constituants 19S. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G au taux de 900 gammas par ml.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : négatif - Waaler-Rose : négatif - Test de Coombs : négatif - Taux du complément : normal - Anticorps anti-nucléaires négatifs en immunofluorescence.

FONCTION RENALE : Urée sanguine : normale, protéinurie absence - Clearance de la créatinine : 110 ml par minute.

FONCTION HEPATIQUE : il existait cliniquement deux angiomes stellaires et des transaminases légèrement augmentées à 180 puis 340 unités (SGPT). L'exploration hépatique fut pratiquée dans le service du Professeur FAUVERT, il existe donc un syndrome de cytolyse modéré, pas de syndrome inflammatoire, la clearance de la BSP : 9 %, clearance de l'or : 15 %, scintigraphie hépatique homogène, absence de varices oesophagiennes. Sur la biopsie hépatique, une stéatose et une infiltration inflammatoire péri-portale évoquent le diagnostic d'hépatite virale en voie de guérison. La recherche d'antigène australie est positive.

EXPLORATIONS DIVERSES : Le fond d'oeil est normal. Le test Schirmer est négatif.

EVOLUTION : Il existera en tout deux poussées purpuriques au mois d'août et au mois de septembre 1969.

OBSERVATION N° 51 -

Monsieur GAS ..., né en 1918.

ANTECEDENTS : Fièvre typhoïde en 1938. Ictère infectieux en 1939.

Antécédents familiaux : père décédé d'un cancer du poumon, une soeur décédée d'un cancer du sein, sur une fratrie de 9 enfants.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Il s'agit d'une anémie hémolytique auto-immune évoluant entre 1958 et 1971. En effet découverte à GIENS, en octobre 1958 d'une anémie à 2.500.000. Monsieur G ... reçoit alors 15 transfusions de sang B Rh. positif, un traitement par de la Prednisone, 30 mg par jour. Dès l'arrêt de ce traitement en février 1959, il existe une rechute de l'anémie. Il est adressé dans le service du Professeur MARCHAL à l'Hôpital Broussais : anémie hémolytique auto-immune, le test de Coombs est de type Ig MC', l'éluat est anti-I. L'examen clinique est normal, il n'existe ni splénomégalie, ni adénopathie, ni hépatomégalie. La recherche d'une maladie associée est négative.

Le groupe du malade étant B Rh. négatif, celui-ci a développé des anticorps anti D et anti E. Le traitement comporte 15 transfusions et un traitement au long cours par de la Prednisone (20 mg par 24 h) est entrepris.

Monsieur G ... sera réhospitalisé 3 fois entre 1960 et 1964 à l'hôpital Broussais où il reçoit de nouvelles transfusions, l'hémolyse est cortico-dépendante, tout arrêt de la Prednisone entraînant une rechute.

Entre 1960 et 1967, Monsieur G ... reçoit 145 transfusions. L'évolution de cette anémie hémolytique est caractérisée par des crises érythroblastopéniques, la première étant notée en 1959 elle durera 6 mois, 2 nouvelles crises érythroblastopéniques (0 à 5 % d'érythroblastes) sont notées en 1961 (4 mois) et 1962 (3 mois).

En 1967, Monsieur G ... est hospitalisé dans le service du Professeur FAUVERT (Professeur BOIVIN) : nouvelle poussée hémolytique : G.R. : 900.000 - G.B. : 3.200 réticulocytes : 12 %. Le foie mesure 10 cm sur la ligne médio-claviculaire, il n'existe pas de splénomégalie, un ganglion axillaire droit. Hyperbilirubinémie : 46 mg (22 mg de bilirubine libre), une légère augmentation du taux des transaminases (SGOT 130, SGPT 180), le fer sérique est à 250 gammas pour 100. Une biopsie hépatique révèle une sclérose avec surcharge ferrique.

Les Protides totaux sont à 67 g par litre, il existe 13 g de gamma-globuline sur l'électrophorèse papier, sans pic protéique étroit. Le traitement comporte alors : Prednisone 60 mg/24 h, Purinethol : 20 mg/24 h.

Les doses de Prednisone sont baissées progressivement : 20 mg en novembre 1967, le Purinethol est arrêté en janvier 1968.

En mars 1968, survient une nouvelle crise hémolytique (G.R. : 2.900.000) et les doses de Prednisone sont augmentées à 30 mg.

Monsieur G ... est réhospitalisé dans le Service du Prof. FAUVERT en juin 1968 pour une anémie à 2.500.000 s'accompagnant d'une réticulopénie (0,8 %), le myélogramme met alors en évidence une érythroblastopénie à 10 %. L'hémoglobine est à 5 g, l'hématocrite à 19 % et le volume globulaire moyen à 127 microns³, un déficit en folate est alors découvert (taux des folates sériques 3 nanogrammes), la bilirubine est inférieure à 8 mg par litre. La clearance du fer est normale. Le traitement comporte Cortancyl : 30 mg, acide folique : 3 ampoules par semaine en injection intra-musculaire. L'anémie se répare alors en 2 mois et en décembre 1968, sous Prednisone (10 mg), la numération est normale (G.R. : 4.600.000 - Hb : 14 g - G.B. : 7.000).

Monsieur G ... est hospitalisé le 13 octobre 1969 dans le service du Professeur Jean BERNARD : cliniquement existe une pâleur témoignant de l'anémie, une fièvre à 40°

durant 3 jours qui cèdera sans antibiothérapie enfin des douleurs des membres inférieurs prédominant aux genoux accompagnent cet épisode thermique.

Il existe un syndrome de Raynaud dont il est difficile de retrouver la date d'apparition (2 ou 3 ans). Le foie mesure 12 cm sur la ligne médio-claviculaire, la rate n'est pas perçue, il existe 2 ganglions axillaires de petit volume.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.500.000 - Hb : 8 g - réticulocytes : 2 % G.B. : 7.200 - PN : 75 % - L : 15 % - Le myélogramme montre une image de blocage de la maturation érythroblastique : les différents myélogrammes comportent 10 à 20 % d'érythroblastes n'atteignant pas le stade d'érythroblaste basophile.

Le 5 novembre 1969 paraît une maturation érythroblastique avec 17 % d'érythroblastes polychromatophiles, 3 % d'érythroblastes acidophiles et de nombreux nids érythroblastiques. Le 15 décembre 1969, la moelle comporte 64 % d'érythroblastes, il existe 8 % de réticulocytes dans le sang périphérique.

Dans aucun de ces myélogrammes n'a été constatée d'infiltration lymphoïde.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 61 g par litre, il existe sur l'électrophorèse papier un pic étroit dans la région des γ globulines. En immuno-électrophorèse, il s'agit d'une IgG kappa.

Les autres immuno-globulines, IgG normales, A et M ne sont pas modifiées, le pic IgG peut être évalué à 5 g par litre.

Il existe une cryoglobulinémie mixte IgM - IgG au taux de 1 000 gammas par ml ; sa température maximale de précipitation est de 21° : les IgG entrant dans sa composition sont polyclonales en immuno-électrophorèse et ne comportent pas le pic protéique étroit noté dans le sérum.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : positif au 1/200e - Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence - B.W. : négatif - Test de Coombs : positif, IgM C'. L'éluat de spécificité anti-I. La recherche d'anticorps anti-érythroblaste se révèle positive en immunofluorescence.

EXPLORATIONS DIVERSES : Fonction rénale : absence de protéinurie, d'hématurie microscopique, la clearance de la créatinine est normale.

Il existe une hyperbilirubinémie à 15 mg par litre. Il n'existe aucun élément en faveur d'un syndrome de Sjögren.

EVOLUTION : Le traitement comporta initialement une corticothérapie à forte dose (Prednisone : 2 mg/kg, à dose progressivement dégressive dès la réparation de l'anémie), un traitement par le Chloraminophène (4 mg/24 h.) est alors parallèlement entrepris.

Le 5 janvier 1970, le taux d'hémoglobine est de 17 g %, la Prednisone étant alors réduite à 25 mg par jour.

CONCLUSION : Anémie hémolytique auto-immune à anticorps chauds de spécificité anti-I évoluant durant 12 années.

Cette évolution est remarquable d'une part par l'existence de 4 poussées érythroblastopéniques, d'un aspect de blocage de la maturation érythroblastique en 1969 ; par l'apparition à la 10ème année d'anomalies protéiques : pic protéique étroit IgG, cryoglobulinémie mixte. Présence d'anticorps anti-érythroblaste. Il n'a pas été retrouvé d'autre maladie auto-immune associée, ni de prolifération lymphoïde.

OBSERVATION N° 52 -

Madame HAL ..., née en 1938.

ANTECEDENTS : Il n'existe pas d'antécédent pathologique personnel ou familial. Madame H ... a reçu dans l'enfance, sans incident, les vaccinations anti-tétanique, anti-diphtérique. Les maladies de l'enfance n'ont entraîné aucune complication. Deux grossesses se sont déroulées en 1958 et 1962 sans incidents.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En juillet 1964, une otalgie droite, sans fièvre, est traitée par des antibiotiques et de faible dose de Prednisone. En août 1964, apparaissent une fièvre entre 37°5 et 38°5, des douleurs articulaires bilatérales sans aucun signe inflammatoire local, une raideur matinale prédominant aux articulations métacarpo-phalangiennes des deux mains. Les réactions du Latex et de Waaler-Rose sont négatives, le taux des anti-streptolysines est normal. Un traitement antibiotique et de faibles doses de Prednisone font céder en quelques jours les symptômes.

Ces épisodes douloureux se répètent tous les 2 ou 3 mois jusqu'en 1969, les douleurs articulaires identiques prédominent au niveau des mains ; un traitement antibiotique et corticoïde les fait disparaître en quelques jours.

Mais parallèlement se développeront des accidents infectieux graves : en décembre 1964, une septicémie à staphylocoques avec localisation pulmonaire bilatérale, en février 1965, une bronchite à bacilles de Friedlander ; en décembre 1965, une bronchite à staphylocoques, fébrile pendant 8 jours ; en janvier 1967, une adénite aiguë cervicale suppurée, enfin en décembre 1969, une otite droite ainsi qu'une sinusite maxillaire.

En dehors des accidents infectieux, l'état général reste bon ; il n'y a pas de parallélisme entre les poussées articulaires et les accidents infectieux. Il n'existe enfin à cette époque, aucun signe pouvant évoquer une cryoglobulinémie (absence de syndrome de Raynaud, absence de purpura), par contre l'on peut noter la possibilité en novembre 1966 d'une lucite solaire.

Les différentes explorations biologiques durant cette période sont les suivantes :

Novembre 1965, gamma-globulines : 22 g, découverte d'une cryoglobulinémie ; l'immuno-électrophorèse montrait une augmentation portant essentiellement sur l'Ig M l'Ig A aurait été normale. Mais en 1967, l'immuno-électrophorèse, si elle révèle la persistance d'une augmentation de l'Ig M et de l'Ig G, montre une diminution très profonde de l'Ig A.

En mai 1968, les explorations suivantes sont pratiquées dans le laboratoire du Professeur Agrégé SELIGMANN :

P.T. : 80 g par litre, augmentation considérable de l'Ig M globulines (16 mg par ml), Ig G globulines sont normales (9 mg par litre), l'Ig A fortement diminuée (200 gammas par ml), il existe des anticorps anti-nucléaires au 1/100e (recherchés en immunofluorescence), des anticorps anti-DNA sont négatifs, le Latex et le Waaler Rose sont négatifs.

La présence d'une cryoglobulinémie mixte à un taux faible de 200 gammas par ml est alors confirmée.

En 1969, Madame H ... reçoit un traitement identique : Prednisone lors des crises douloureuses, traitement antibiotique lors des poussées articulaires et des épisodes fébriles.

Enfin des injections intra-musculaires de gamma-globulines depuis le mois de mars 1968, tous les 15 jours (les doses n'ont pu être précisées).

La nécessité d'autres explorations complémentaires entraîne l'hospitalisation de Madame H ... dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis :

Cliniquement, l'état général est excellent, la seule anomalie retrouvée est la présence d'une très discrète splénomégalie, aucun signe articulaire, en dehors peut-être d'une légère augmentation du volume des interphalangiennes proximales.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.500.000 - HB : 13 g - Ht : 44 % - réticulocytes : 1,4 % - G.B. : 4.200 - PN : 37 % - puis 13.600 G.B. dont 86 % de PN. Plaquettes : 200.000 - Myélogramme : riche, il comporte 11 % de lymphocytes - La biopsie médullaire est normale - La lymphographie ne montre aucune image pathologique.

EXPLORATIONS IMMUNO-CHIMIQUES : P.T. : 85 g par litre, l'immuno-électrophorèse est identique à celle pratiquée en mai 1968, la cryoglobuline est mixte Ig M - Ig G, son taux est de 250 gammas par ml, sa température initiale de précipitation est de 18°. Anticorps anti-nucléaires positifs au 1/500e en immunofluorescence, pas d'anticorps anti-DNA (traitement par Prednisone). Waaler-Rose : négatif. Latex : négatif. Anticorps anti-tissus : négatif. Anti-streptolysine : 50 unités. Anti-staphylolysines : 0.

EXPLORATION DE L'IMMUNITE :

- Isohémagglutinines : taux normal ; le dosage des anticorps avant et après vaccination anti-poliomyélitique montre une élévation normale du titre des anticorps,
- Les intradermo-réactions à la Candidine et à l'Antigène ourlien sont positives. Le D.N.C.B. est faiblement positif.

EXPLORATIONS DIVERSES : Les fonctions hépatiques sont normales (BSP normale). La fonction rénale est normale (urographie intra-veineuse normale). Clearance de la créatinine : 120 ml/minute, absence de protéinurie, HLM : normaux. L'hémostase est normale (y compris la fonction plaquettaire).

Les radiographies squelettiques sont normales, la recherche d'une amylose vaine, il n'existe pas de signes en faveur d'un syndrome de Sjögren (test de Schirmer négatif).

EVOLUTION : Le diagnostic de lupus érythémateux est confirmé par la survenue, peu de temps après l'hospitalisation de Madame H..., d'une éruption érythémateuse faite de macules siégeant au niveau des coudes et de l'avant-bras (éruption peut-être favorisée par les différentes explorations pratiquées lors de l'hospitalisation).

Un traitement par de fortes doses de Prednisone a été entrepris (2 mg/kg par semaine) puis à dose dégressive pour atteindre en décembre 1969, 10 mg. Le Plaquenil (2 comprimés par jour) lui étant associé.

En décembre 1969, il n'existe plus de manifestations articulaires, l'on note cependant une chute des cheveux, des cycles menstruels irréguliers.

En mars 1970, le Cortancyl est progressivement réduit, l'état général reste bon, il n'existe pas de nouvelles poussées articulaires.

CONCLUSION : Lupus érythémateux disséminé avec atteinte articulaire, accident infectieux grave, cryoglobulinémie mixte, déficit profond en Ig A. L'étude des immuno-globulines faites dans la famille a révélé les anomalies suivantes :

mère	Ig A	490 gammas par ml
frère	Ig A	620 gammas par ml
autre frère	Ig M	430 gammas par ml

tandis que l'étude du père ne révèle aucune anomalie.

OBSERVATION N° 53 -

Madame HAY ..., née en 1911.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Le 27 décembre 1968, après un épisode grippal fébrile, une asthénie, Madame H ... est hospitalisée à l'hôpital de la Pitié (service du Professeur UHRY) : il existe alors une anémie hémolytique (G.R. : 2.200.000, réticulocytes entre 90 et 200.000, hyperbilirubinémie : 26 mg/l). Le test de Coombs est alors négatif. L'étude des enzymes érythrocytaires, l'électrophorèse de l'hémoglobine ne révèlent pas d'anomalies. Il existe une discrète hypergammaglobulinémie à 20 g/l.

Le 20 mars 1969, elle est alors soumise à une corticothérapie (1,5 mg/kg).

En avril 1969, apparaît un diabète cortisonique, le 10 juin 1969, le Cortancyl peut être arrêté. Cependant en novembre de la même année, sans épisode prodromique, l'hémolyse réapparaît. Madame H ... est alors hospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD.

Cliniquement, il n'existe qu'une très discrète splénomégalie, un livédo réticulaire des deux membres inférieurs. Le foie mesure 14 cm sous la ligne médio-claviculaire. Il n'existe pas d'adénopathies superficielles.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES : G.R. : 2.500.000 - Ht : 25 % - Hb : 8 g - Réticulocytes : 200.000 - G.B. : 6.800 - PN : 76 % - L : 20 % - Plaquettes : 220.000. Le myélogramme retrouve 25 % de lymphocytes au sein d'une moelle riche, la biopsie médullaire est normale. La lymphographie ne révèle aucune anomalie.

EXAMENS IMMUNO-CHIMIQUES : P.T. : 78 g/l., il existe 25 g de gamma-globuline sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse révèle une augmentation des trois classes d'immunoglobuline. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G au taux de 0,7 mg/ml.

EXAMENS IMMUNOLOGIQUES : Le test de Coombs est positif de nature Ig MC' avec élution d'un anticorps anti-I. Le test du Latex est positif au 1/200e, le test de Waaler-Rose positif au 1/512e, il n'existe pas d'anticorps anti-nucléaires en immunofluorescence. La réaction de Bordet-Wasserman est négative, il n'existe pas d'anticorps "anti-tissus". L'hypersensibilité retardée est normale (tests cutanés : positifs, D.N.C.B. : positif). La réponse humorale après vaccination anti-polio-myélique est normale.

EXPLORATION RENALE : Urée sanguine : 0,30 g/l, absence de protéinurie, absence d'hématurie microscopique.

FONCTION HEPATIQUE : Celle-ci est normale en dehors d'une élévation transitoire des transaminases pyruviques (400 unités, présence d'anticorps anti-virus Australie). Une biopsie hépatique n'apporte aucun argument en faveur d'une hépatite chronique ou virale, par contre il existe une nette infiltration lymphoïde du foie.

AUTRES EXPLORATIONS : Il n'existe pas de syndrome de Sjögren. Les radiographies squelettiques sont normales. L'examen ophtalmologique est normal.

EVOLUTION : Mme H ... est alors de nouveau soumise à une corticothérapie qui pourra être arrêtée le 6 avril 1970. Il n'existe plus alors aucun signes d'hémolyse. Cependant au mois d'octobre 1970 réapparition de l'hémolyse qui disparaît au 4ème mois d'un traitement comportant : Cortancyl : 30mg à dose dégressive, Chloraminophène : 4 mg par jour.

CONCLUSION : Anémie hémolytique auto-immune, cryoglobuline mixte IgM-IgG asymptomatique.

OBSERVATION N° 54 -

Madame HOU ..., née en 1914.

ANTECEDENT : Cholécystectomie en 1951, hystérectomie en 1945 (?)

HISTOIRE DE LA MALADIE : Au début de 1968, apparaît la première poussée de purpura. Le purpura siège alors aux chevilles où il s'accompagne de discrets oedèmes. Depuis cette date surviennent chaque année quelques poussées de purpura atteignant les jambes avec quelques éléments sur les cuisses ; ces éléments disparaissent en 3 jours lors de la prise de Polaramine. Des éléments pétéchiaux sont apparus au niveau des avant-bras en janvier 1969 et sont habituellement augmentés par l'orthostatisme prolongé, parfois par l'ingestion de glace. Il existe des vibices aux membres supérieurs.

Un syndrome de Raynaud est apparu depuis 6 mois, discret, remarqué surtout lors de la dernière période hivernale. Une pigmentation brunâtre des membres inférieurs existe depuis juin 1968. En mai 1969 apparaissent des paresthésies, des brûlures des deux pieds, très intenses, à prédominance nocturne augmentées par le contact et la chaleur. Il existe également une sensation de raideur au niveau des orteils.

Les différentes thérapeutiques prises depuis le début de la maladie (Polaramine, corticoïdes, vitamines diverses) ne modifient pas les signes cliniques.

Madame H ... est alors adressée à la consultation du Professeur Agrégé SELIGMANN (Docteur CLAUVEL). A l'examen clinique, foie et rate ne sont pas perçus, il n'existe pas d'adénopathies superficielles. Une hypoesthésie au tact des deux pieds est nette. Les réflexes ostéo-tendineux des membres supérieurs sont vifs, les achilléens sont abolis ; l'idiomusculaire est normal, la force musculaire est normale, il n'y a pas de myopathie.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES : G.R. : 4.900.000 - Hb : 13,9 g - Ht : 43 % - L : 4 % - Réticulocytes - Plaquettes : 360.000 - G.B. : 5.000 (PN : 71 % - PE : 2 % L : 19 %) - Myélogramme de richesse moyenne normalement équilibré avec 2 % de plasmocytes, 4,5 % de lymphocytes ; la biopsie médullaire est normale.

EXAMENS IMMUNO-CHIMIQUES : P.T. : 73 g dont 12,5 g de gamma-globuline. L'immuno-électrophorèse est normale. Il existe une cryoglobuline Ig M - Ig G au taux de 0,85 mg/ml.

EXAMENS IMMUNOLOGIQUES : Le test du Latex est positif au 1/200e. Le test de Waaler-Rose, la réaction de Bordet-Wasserman, le test de Coombs sont négatifs. Les anticorps anti-nucléaires sont négatifs en immunofluorescence.

FONCTION RENALE : normale.

EXAMENS DIVERS : L'examen ophtalmologique est normal, le test de Schirmer est négatif. Les radiographies squelettiques sont normales. La biopsie cutanée montre un aspect d'angéite nécrosante. L'électromyogramme confirme le processus neurogène périphérique.

CONCLUSION : Cryoglobuline mixte Ig M - Ig G idiopathique évoluant depuis 3 ans.

OBSERVATION N° 55 -

Madame JOL ... Blanche, née en 1914.

ANTECEDENTS : 1945 : Gastrectomie type Péan pour ulcère duodéal.
 1950 : Cholécystectomie pour lithiase vésiculaire.
 En 1967 : Hématurie (aucune étiologie n'est retrouvée. Infarctus rénal ?).

HISTOIRE DE LA MALADIE : En janvier 1969, un épisode fébrile de 3 ou 4 jours accompagné de toux, d'une diarrhée vite régressive, précède l'apparition d'un purpura pétéchial des membres inférieurs, celui-ci s'accompagne de douleurs et de paresthésies distales déjà notées quelques mois auparavant, d'un discret oedème des membres inférieurs enfin d'arthralgies de la tibio-tarsienne.

Depuis 1 mois existe un syndrome de Raynaud déclenché par le froid.

La découverte d'une thrombopénie à 90.000 plaquettes, une discrète leucopénie (3.000 G.B.) entraîne son hospitalisation dans le service du Professeur Jean BERNARD, à l'hôpital Saint-Louis.

EXAMEN CLINIQUE : Il existe une dermite ocre des membres inférieurs témoignant d'une poussée purpurique récente, ne s'étendant pas au-delà des genoux. Les aires ganglionnaires sont libres, la rate n'est pas perçue, il existe une hépatomégalie dure de 15 cm sur la ligne médio-claviculaire ; l'on retrouve 3 angiomes stellaires. L'examen neurologique met en évidence une neuropathie sensitive, "en chaussette" au niveau des 2 membres inférieurs.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.900.000 - Hb : 11 g - Ht : 38 % - Réticulocytes : 1 % - G.B. : entre 3 et 6.000 dont 48 % à 60 % de P.N. et environ 50 % de lymphocytes - Thrombopénie entre 30 et 120.000 plaquettes - Le myélogramme est normal, riche comportant 10 % de lymphocytes - La biopsie médullaire est normale, la lymphographie ne révèle pas d'anomalie.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 82 g, dont 33 g de gamma-globuline sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse montre une élévation importante portant sur les 3 classes, G, A, M, d'immuno-globulines. En ultra-centrifugation, il existe 6 % de constituants lourds 19S.

Il est découvert une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G au taux de 680 gammas par ml. Sa température maximale de précipitation est de 22°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Test du Latex : positif - Waaler-Rose : négatif - Anticorps anti-nucléaires : négatifs - Anticorps anti-mitochondries : négatifs - Anticorps anti-muscles lisses : négatifs - Recherche d'anticorps anti-tissus : négative - B.W. : négatif.

FONCTION RENALE : Celle-ci est strictement normale. La clearance de la créatinine est de 100 ml par minute, il n'existe pas de protéinurie, ni d'hématurie microscopique.

FONCTION HEPATIQUE : L'hépatomégalie indiquait en effet une atteinte hépatique assez sévère sur les épreuves biologiques : Existence d'une cytolyse avec un taux de transaminases SGPT entre 100 et 250 unités l. Syndrome cholestatique modéré avec une bilirubine entre 15 et 30 mg par litre. Insuffisance hépatique sévère notée en particulier sur le complexe prothrombique entre 30 et 60 % (dépression de tous les facteurs de coagulation).

La clearance de la BSP est de 3 %, celle de l'OR de 7 %. La scintigraphie hépatique montre une fixation splénique et une fixation hépatique peu homogène ainsi qu'il est rencontré dans les cirrhoses. Recherche de varice oesophagienne positive.

EXAMENS DIVERS : Radiographies squelettiques normales. Examen oculaire normal en particulier le test de Schirmer en dépit de quelques picotements oculaires et d'un léger gonflement parotidien (sclérose glandulaire à la sialographie). L'importance de l'atteinte de l'hémostase semble secondaire à l'insuffisance hépatique. Le taux du complément enfin est normal. L'électromyogramme ne révèle pas d'anomalie. La biopsie musculaire est normale.

EVOLUTION : Il existait donc une cirrhose hépatique avec hyperimmunoglobulinémie diffuse, cryoglobulinémie mixte M - G. Les manifestations liées à la cryoglobulinémie remontent à 6 mois.

L'importance des douleurs, une nouvelle poussée purpurique ont conduit en octobre 1969 à un traitement par le Plaquenil, 2 comprimés par jour, à une vitamino-thérapie B1, B6. Ce traitement entraîne une amélioration importante, en juin 1970, l'état général est meilleur, mais il persiste une insuffisance hépatique sévère marquée en particulier par l'effondrement des différents facteurs de la coagulation.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie mixte M - G, au cours d'une cirrhose hépatique d'étiologie indéterminée, neuropathie périphérique sensitive.

Monsieur LAC ... , né en 1923.

ANTECEDENTS MEDICAUX : 1957 : opacité pulmonaire qui disparaîtra au bout d'une année sans qu'on ait pu recueillir de précision étiologique. Il n'existe avant 1968 aucun antécédent cardio-vasculaire : ni rhumatisme articulaire aigu, ni manifestations dyspnéiques. Aucun antécédent rénal, aucune protéinurie reconnue avant 1968. Ethylisme chronique modéré, tabagisme. Depuis 1959, existe un syndrome diarrhéique intermittent (5 à 6 selles par jour, 1 à 2 fois l'an) ; l'examen coprologique ne retrouvant que les caractères d'une diarrhée motrice (Laboratoire GOIFFON).

HISTOIRE DE LA MALADIE : 1966 : hémiplegie droite avec trouble de la compréhension, agraphie, alexie. Monsieur L ... est alors hospitalisé à la Salpêtrière, service du Professeur CASTAIGNE : une artériographie carotidienne montre un aspect de thrombose de l'artère sylvienne gauche. A cette époque, l'examen clinique est, en dehors des signes neurologiques, normal, le fond d'oeil est normal, la radio pulmonaire ne montre pas d'anomalie, l'électrocardiogramme est normal. La ponction lombaire ne montre qu'une légère augmentation de l'albumino-rachie (0,60 g par litre).

Cet accident neurologique est régressif en 6 mois et après une rééducation d'une année il ne reste pratiquement aucune séquelle motrice ou sensorielle.

Juillet 1968 : apparition d'une asthénie intense, rapidement croissante qui mène à la découverte d'une protéinurie et d'une insuffisance rénale.

Monsieur L ... est alors hospitalisé dans le service du Professeur HAMBURGER* à l'hôpital Necker : il existe une insuffisance rénale avec hypertension artérielle et insuffisance cardiaque traduite par une dyspnée d'effort et de décubitus, des oedèmes des membres inférieurs. La tension artérielle est à 20-12. L'examen cardio-vasculaire révèle un souffle d'insuffisance mitrale qui accompagne une cardiomégalie globale radiologique et électrique. Il existe une hépatomégalie douloureuse de 15 cm, une splénomégalie très modérée.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.500.000 - Ht : 26 % - Hb : 8 g - G.B. : 7.000 - Une première formule sanguine montrant une neutropénie - PN : 16 % - L : 48 %, puis 15 jours après PN : 32 % - L : 78 %, la numération formule sanguine sera par la suite normale : 5.000 globules blancs avec 55 à 75 % de polynucléaires neutrophiles. Plaquettes : 200 à 300.000 mm³.

FONCTION RENALE : Protéinurie : il existe un syndrome néphrotique : protéinurie 6 mg par minute, diffuse sur l'électrophorèse. Urée sanguine : 80 cg par litre - Hématurie microscopique : 650 000 hématies par minute - L'urographie intra-veineuse montre une morphologie pyélocalicielle normale - Le fond d'oeil montre une discrète sclérose vasculaire - Une biopsie rénale est pratiquée : aspect de glomérulo-néphrite exudative membrano-proliférative : hypercellularité endocapillaire franche avec polynucléaires, cellules mononucléées endothéliales ou intercapillaires, il existe des dépôts hyalins très peu nombreux qui, lorsqu'ils atteignent la périphérie des anses capillaires réalisent des aspects de double contour. La paroi des anses dans lesquelles la prolifération est peu intense est normale. L'on remarque 2 ou 3 zones limitées de prolifération épithéliale. Les artères de gros calibre sont le siège d'une endartérite non négligeable. Les tubes et l'interstitium sont normaux.

* Nous remercions le Professeur HAMBURGER d'avoir bien voulu nous communiquer cette observation.

Les explorations étiologiques resteront négatives :

- cellules LE, anticorps anti-nucléaires négatives
- recherche d'une amylose (biopsie rectale) négative
- biopsie musculaire normale
- anti-streptolysine 20 unités.

EVOLUTION : Sous régime sans sel strict, les oedèmes régressent, la tension artérielle sous hypotenseurs (aldomet) est à 14-8 après 1 mois, il persiste une protéinurie entre 1 et 2 mg par minute, les protides totaux sont à 48 g par litre (albumine 19 g), il persiste une hématurie microscopique. Monsieur L... reçoit alors un traitement par des immuno-supprimeurs (Purinéthol : 100 mg par jour) qui sera suivi au mois d'août, septembre et octobre 1968.

Le 18 novembre 1968, Monsieur L... est réhospitalisé dans le service du Professeur HAMBURGER pour : un syndrome infectieux, un purpura ecchymotique des membres inférieurs.

- 1 - A cette époque, la fonction rénale reste stable : protéinurie entre 0,3 et 1,6 mg par minute, persistance d'une hématurie microscopique, la créatinine sanguine est à 25 mg par litre, alors que la clearance de la créatinine est de 30 ml.
- 2 - **EXAMEN HEMATOLOGIQUE** : Il persiste une splénomégalie minime, la numération montre 4.500 G.B. dont 75 % de polynucléaires ; une anémie arégénérative à 2.800.000, le taux des plaquettes est normal 300 à 340.000, l'étude de l'hémostase est normale en dépit d'une épistaxis qui durera 8 jours sans cause locale nette.

Les examens immuno-chimiques pratiqués : P.T. entre 72 et 80 g par litre, gamma-globulines entre 20 et 25 g par litre sur l'électrophorèse papier, l'immuno-électrophorèse révèle une augmentation des 3 immuno-globulines portant essentiellement sur les Ig G.

A l'occasion de ce purpura vasculaire une cryoglobuline est recherchée et découverte pour la première fois ; une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G à 200 γ par ml. Sa température initiale de précipitation est de 21°.

Le test au Latex : positif entre le 1/200e et le 1/2 000e, le Latex restant positif dans le surnageant après cryoprécipitation. Test de Waaler-Rose : positif au 1/50e. Anticorps anti-nucléaires recherchés par immunofluorescence : négatif. Test de Coombs : négatif.

- 3 - **EXAMEN CARDIO-VASCULAIRE** : Il persiste une insuffisance mitrale avec cardio-mégalie. L'ensemble de l'évolution étant évocatrice d'une cardio-myopathie non obstructive.
- 4 - **L'HOSPITALISATION** sera marquée par une suite d'accidents infectieux :
 - pneumopathie de la base gauche, régressive sous antibiotique
 - otite bilatérale à staphylocoques
 - septicémie à Klebsielles guérie après une antibiothérapie de 3 semaines (céphalotine et gentamycine).

Au cours de cette hospitalisation, d'autres examens sont pratiqués : lavement baryté, transit gastro-duodéal, examen radiologique du grêle, B.S.P., biopsie hépatique tous ces examens seront normaux et n'apporteront pas d'éclaircissement étiologique. Le myélogramme, la biopsie médullaire ne montrent aucun signe d'infiltration lymphoïde. La recherche d'un syndrome de Sjögren est négative, test de Schirmer normal.

En dépit de l'absence de signes neurologiques, un électromyogramme montre l'existence d'un syndrome neurogène périphérique à prédominance distale plus évolué aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs : aspect de dénervation, alors que la

vitesse de conduction nerveuse est sensiblement normale.

Une biopsie cutanée montre une artérite nécrosante avec discret infiltrat inflammatoire péri-vasculaire.

EVOLUTION : Sous mesure diététique stricte, l'insuffisance rénale reste stable, les manifestations cardio-vasculaires régressent. La cryoglobulinémie persiste, elle est retrouvée en décembre 1969 et février 1970.

CONCLUSION : Cliniquement, il semble s'agir d'une angéite nécrosante diffuse à localisation cérébrale, cutanée, rénale et myocardique. Elle est accompagnée initialement d'anomalie hématologique : leucopénie transitoire initiale, splénomégalie, hypergammaglobulinémie. La cryoglobulinémie a été recherchée et découverte pour la première fois au 4ème mois de l'évolution.

OBSERVATION N° 57 -

Madame LEB ..., née en 1902.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Hyperthyroïdie en 1940, guérie par thyroïdectomie totale. Infections O.R.L. fréquentes. En août 1954, la malade, âgée de 52 ans, présente un purpura des membres inférieurs, pétéchial et ortié, parfois ulcéré, aggravé par l'arthostatisme, associé à des arthralgies des chevilles et des poignets, évoluant par poussées. Le diagnostic de purpura rhumatofide d'origine vraisemblablement infectieuse ou allergique est posé. En 1955, devant une vitesse de sédimentation très lente (1/2 mm à la première heure, 1 mm à la deuxième heure, devenant égale à 42 mm à 37°) une cryoglobuline est découverte. En 1957, hémostase normale ; hémogramme normal avec un taux de plaquettes à 200.000 ; V.S. à 8-25, électrophorèse normale ; l'immuno-électrophorèse révèle une augmentation des Ig G et des Ig M, une diminution de l'Ig A. Les A.S.L.O. sont à 200 U.

La malade est traitée initialement par le repos au lit. La Phénylbutazone déclenche une poussée de purpura, les corticoïdes sont mal tolérés (syndrome cushingoïde). En 1960, elle est mise aux antipaludéens de synthèse (Nivaquine puis Plaquénil) avec un effet favorable sur les arthralgies mais un échec sur le purpura. On essaie alors l'Aspirine et les antihistaminiques avec une amélioration notable.

A l'examen en 1966 (Professeur Agrégé KAHN), la malade présente : un purpura vasculaire typique, sus-malléolaire, bilatéral ; une dermite ocre, des varices des deux jambes. L'examen neurologique est normale. Le test au Latex est positif. Les radiographies des mains et des poignets ne montrent pas d'atteinte ostéo-articulaire.

EVOLUTION : En 1967, apparaît un syndrome de Raynaud, une atteinte de l'état général avec amaigrissement, état subfébrile, sensation de dérobement des membres inférieurs et la malade se plaint de douleurs distales causalgiques. La malade est hospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD au mois de novembre.

A son entrée, l'aspect des membres inférieurs est identique à celui de 1966, les articulations des chevilles et des poignets sont douloureuses à la mobilisation. L'examen neurologique montre un déficit moteur distal, la sensibilité superficielle est normale, les réflexes achilléens diminués. Un électromyogramme confirme une atteinte neurogène périphérique. Une biopsie est refusée.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.000.000 - Hb : 14 g - G.B. : 3.000 - PN : 50 % - L : 30 % - Les plaquettes sont à 180.000. La moelle est normale (8 % de lymphocytes)- Biopsie médullaire normale.

EXAMENS IMMUNO-CHIMIQUES : L'électrophorèse révèle une léger hypergamma-globulinémie à 17,5 g/l, l'immuno-électrophorèse montre une augmentation des Ig M et des Ig G, une diminution des Ig A. Il existe une cryoglobulinémie mixte IgM-IgG (0,5 mg/ml).

EXAMENS IMMUNOLOGIQUES : Test au Latex : positif au 1/2 000e - Waaler-Rose : négatif - absence de cellules LE - Absence d'anticorps anti-nucléaires - Il existe un faux B.W. positif (Réaction de Kline et de Kolmer) - Test de Coombs faiblement positif - Il n'y a pas d'anticorps anti-estomac, antithyroïdien en immunofluorescence.

FONCTION RENALE : normale

EXAMENS DIVERS : Examen ophtalmologique : normal. Absence de syndrome de Sjögren. Hémostase normale.

EVOLUTION : En 1968, les poussées de purpura s'atténuent. L'Aspirine soulage les arthralgies.

En 1969, se produisent trois nouvelles poussées de purpura et apparaît une sensation de corps étrangers dans les yeux mais l'examen ophtalmologique ne permet pas de conclure à un syndrome de Sjögren (présence de quelques dépôts blanchâtres dans les sécrétions cornéennes). Une discrète splénomégalie est notée.

Fin 1969, après un léger traumatisme, apparaît une ulcération de la face interne du mollet.

En avril 1970, nouvelle poussée de purpura. Parmi les examens complémentaires, si l'hémogramme et le myélogramme sont normaux, l'hypergammaglobulinémie s'accroît (26 g/l). Le test de Coombs est toujours positif, le taux des anticorps anti-nucléaires est de 1/10 à 1/100.

CONCLUSION : purpura vasculaire évoluant depuis 17 ans. Actuellement, hypergamma-globulinémie nette, cryoglobulinémie mixte IgM-Ig G, test de Coombs : positif, présence d'anticorps anti-nucléaires (1/10-1/100).

OBSERVATION N° 58 -

Madame LEB ..., née en 1900.

ANTECEDENTS : A l'âge de 27 ans, une crise de rhumatisme articulaire aigu et quelques années après est découvert un souffle systolique de rétrécissement aortique. En 1934, hyperthyroïdie clinique et biologique traitée et guérie par le Lugol. Une grossesse normale à l'âge de 36 ans. En 1945, hystérectomie avec annexectomie (fibrome utérin). Découverte à l'âge de 47 ans d'une cataracte bilatérale.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition en 1956 de douleurs des membres inférieurs prédominant au niveau des chevilles. Un prurit précède l'éclosion des poussées purpuriques. Il s'agit d'un purpura ecchymotique réalisant des macules de 1 cm de diamètre environ laissant derrière elles une dermite ocre des membres inférieurs. Entre 1956 et 1964, les poussées purpuriques sont rares (2 à 3 par an), toujours accompagnées de paresthésies distales. Durant ces années est découverte une arthrose du genou droit traitée par les injections intra-articulaires de Cortisone et des dorsalgies rapportées à une arthrose rachidienne.

Madame L ... est hospitalisée en mai 1964 dans le service du Professeur Jean BERNARD pour une nouvelle poussée purpurique. Hormis les signes cutanés réduits au purpura, il n'existe pas d'anomalie clinique : foie et rate ne sont pas perçus, les aires ganglionnaires sont libres. L'examen neurologique est normal. Les pouls périphériques sont perçus.

EXAMEN COMPLEMENTAIRE : G.R. : 3.500.000 - Ht : 36 % - HB : 12 g - G.B. : 2.800 - PN : 48 % - L : 53 % -

Des formules sanguines ultérieures ne retrouveront pas cette leucopénie. Le myélogramme montre une moelle pauvre contenant 3 à 5 % de lymphocytes. Plaquettes : 180.000. Biopsie médullaire : hypoplasie médullaire simple sans signe d'infiltration lymphoïde. Lymphographie : discrète hyperplasie des ganglions iliaques externes droits sans anomalie de structure.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 75 g/l - Gamma-globulines sur électrophorèse papier : 17 g/l - Il existe une cryoglobulinémie mixte M et G. Sa température maximale de précipitation est de 21°. Son taux est de 1 mg/ml.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : positif au 1/2 000 - Waaler-Rose : positif - B.W. : négatif - Test de Coombs : négatif - Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence.

EXPLORATIONS DIVERSES : Les fonctions rénales et hépatiques sont normales. Il n'existe pas de signe en faveur d'un syndrome de Sjögren. L'examen radiologique du squelette est normal en dehors d'une arthrose rachidienne prononcée.

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE : Montre des opacités cristalliniennes bilatérales connues antérieurement, il n'existe pas de courant granuleux conjonctival ou rétinien. Le test de Schirmer est négatif.

EVOLUTION : Aucun traitement n'est nécessaire en raison de la faible fréquence des poussées purpuriques.

En 1967, une poussée purpurique favorisée par l'exposition au froid s'accompagne d'un syndrome de Raynaud apparu donc 11 ans après la première poussée de purpura vasculaire.

Des syncopes d'effort, avec crise de tachycardie entraînent son hospitalisation dans le service du Professeur BOUVRAIN : le rétrécissement aortique est justiciable de la pose d'une valve de Starr.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie idiopathique. Leucopénie et thrombopénie discrètes. Antécédents de rhumatisme articulaire aigu et d'hyperthyroïdie.

OBSERVATION N° 59 -

Monsieur LUO ..., né en 1912.

ANTECEDENTS : Maladies de l'enfance, scarlatine et probablement une crise de rhumatisme articulaire aigu à l'âge de 15 ans. Aucun antécédent familial particulier.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Celle-ci remonte en 1959, date à laquelle apparaissent une asthénie, des douleurs abdominales mal définies, irrégulières peu intenses et restant sans étiologie en dépit des explorations pratiquées. Depuis 1962 apparaissent des arthralgies sans modification locale, erratiques prédominant aux membres supérieurs, elles sont fugaces et ne retentissent pas sur l'état général du malade. Parmi les examens complémentaires, on note en 1963, une légère augmentation de la vitesse de sédimentation : 43 mm à la première heure, puis 50 mm à la première heure en 1965 ; en 1967 lors d'une recrudescence de ces signes en particulier de l'asthénie, les examens suivants furent pratiqués : Numération formule sanguine : 3.600 G.B. dont 43 % de PN et 54 % de lymphocytes. Une ponction sternale comportant 10 % de lymphocytes et 6 % de plasmocytes. Il existait une hyperbilirubinémie à 14 mg ainsi qu'une hypergammaglobulinémie 18 g par litre, une immuno-électrophorèse alors pratiquée montrait une augmentation très modérée des Ig G sans pic, une augmentation plus franche de l'Ig M.

Le 5 mars 1969, Monsieur L ... est adressé au Professeur Agrégé SELIGMANN : l'examen clinique est normal en dehors d'un subictère, il n'existe pas de modification articulaire, cependant le malade signale une raideur matinale des articulations du membre supérieur qui s'accroît depuis 4 ou 5 ans. Le foie et la rate sont de volume normal; il n'existe pas d'adénopathie périphérique. Les examens pratiqués montrent une accélération de la vitesse de sédimentation à 45 mm à la première heure, la formule sanguine est la suivante : 5.400 G.B. dont 60 % de PN ; 14 g Hg avec 0,1 % de réticulocytes ; enfin 150 000 plaquettes ; une hyperbilirubinémie indirecte (15 mg par litre). Sur l'électrophorèse papier existe une hypergammaglobulinémie à 20 g par litre, l'immuno-électrophorèse montre : 82 g de P.T., une augmentation portant sur les trois classes d'immunoglobulines, la présence d'une cryoglobulinémie mixte minime (200 gammas par ml), le test du Latex est positif. Un traitement par le Plaquenil (3 comprimés) est alors débuté.

EVOLUTION : En juillet, août 1969 la situation s'aggrave brutalement. Perte de poids considérable (8 kg en un mois), asthénie extrême, anorexie. et l'on découvre alors une hépato-splénomégalie considérable et le malade est hospitalisé dans le service du Professeur Jean BERNARD.

Cliniquement existe un subictère, une hépatomégalie de 17 cm, une splénomégalie très volumineuse, quelques petits ganglions axillaires et inguinaux très durs.

Depuis 1 mois environ existe un état fébrile autour de 38° qui n'a pas été contrôlé par diverses médications symptomatiques. Les douleurs articulaires ont subi une recrudescence nette depuis le mois de juillet, il n'existe aucune modification locale ni déformation (coudes, épaules, métacarpo-phalangiennes).

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : Il existe une pancytopenie à moelle riche : G.R. : 2.700.000 - HB : 8 g - Ht : 28 % - Réticulocytes : 9 % avec 2 % d'érythroblastes dans le sang périphérique - G.B. : 2.600 - PN : 21 % - PE : 6 % - L : 49 % monocytes : 23 % - Plaquettes : 50.000.

Le myélogramme montre une moelle riche contenant 35 % d'érythroblastes, 10 % de lymphocytes, une lignée granuleuse équilibrée des mégacaryocytes en nombre normal. La biopsie médullaire révèle une infiltration massive lymphoïde et surtout histiocyttaire avec hypoplasie myéloïde et une fibrose relativement importante. La lymphographie montre une discrète augmentation des ganglions rétro-cruraux et lombo-aortiques : il s'agit d'une histiolymplocytose.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 82 g, γ globuline : 30 g par litre, l'immuno-électrophorèse montre la persistance d'une hyper-immuno-globulinémie portant sur les trois classes, la cryoglobulinémie persiste, elle est mixte Ig M - Ig G, la température initiale de précipitation est de 21°, son taux est de 500 γ /ml.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Test de Latex : positif au 1/2 000 - Anticorps anti-nucléaires : positifs au 1/100e en immunofluorescence - Waaler-Rose : négatif - Recherche d'anticorps anti D.N.A. : négative.

EXPLORATIONS DIVERSES : Les caractères de l'anémie ont été précisés par l'étude de la survie des globules rouges marqués, celle-ci est fortement diminuée (10 jours), il existe une séquestration diffuse, le fer sérique est à 50 gammas, la saturation étant à 17 %.

EXPLORATION HEPATIQUE : Celle-ci est normale : épuration de la B.S.P. normale, absence de varices oesophagiennes.

DIVERS : Fond d'oeil, radiographies du squelette, recherche d'un syndrome de Sjögren sont négatifs.

HEMOSTASE : Il existe une diminution du taux du facteur V et les facteurs VII + X à respectivement 40 et 50 %, les autres tests sont normaux.

EVOLUTION : Début octobre 1969 est alors débuté un traitement comportant pendant 1 mois, 75 mg de Prednisone qui sera par la suite progressivement diminuée jusqu'à 40 mg par jour ; une chimiothérapie comportant 4 mg de Chloraminophène (ne sera suivi que 15 jours) enfin 2 perfusions de Velbe (10 mg) seront réalisées en octobre et novembre 1969.

L'on note alors une légère amélioration de l'état général tandis que l'anémie se répare. G.R. à 3.500.000, la pancytopenie disparaît également, G.B. 5.800 - PN : 40 % alors qu'apparaît une myélémie (5 à 10 % des éléments blancs), une érythroblastose entre 2 et 6 %. Par contre, la thrombopénie s'accroît (20 000 plaquettes, sans manifestation clinique).

En décembre 1969, le Cortancyl est poursuivi à la dose de 40 mg par jour, le Chloraminophène est repris à la dose de 4 mg par jour pendant 15 jours, 3 nouvelles perfusions de Velbe (5 mg) seront effectuées.

En février 1970, il est effectué une étude de la durée de vie des plaquettes (en iso-transfusion), celle-ci est très raccourcie (1/2 heure).

Le 5 mars 1970, Monsieur L ... est revu pour la dernière fois à la consultation d'hématologie :

L'état général s'est considérablement aggravé, il existe un ictère net (bilirubine : 40 mg, phosphates alcalines : 18 unités King) ; l'hépatosplénomégalie est monstrueuse, elle s'accompagne d'œdème des membres inférieurs, d'une atrophie musculaire considérable.

Le traitement hormonal, la poursuite d'une chimiothérapie peu agressive sont alors conseillés.

CONCLUSION : Histiolymphocytose précédée de plusieurs années par des manifestations articulaires. Cryoglobulinémie mixte, hypergammaglobulinémie, élévation modérée des anticorps anti-nucléaires, anémie hémolytique à Coombs Θ .

Madame MAT ..., née en mars 1894.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Polyarthrite chronique évolutive ayant débuté en 1940 par des douleurs touchant les mains, évoluant par poussées, sans signes inflammatoires locaux jusqu'en 1950. Il est apparu alors de la fièvre, une splénomégalie et l'on découvre une leucopénie à 2 000 globules blancs. Une radiothérapie splénique est rapidement abandonnée car elle aggrave la leucopénie. L'atteinte des genoux, des poignets, des chevilles évoluant par poussées, partiellement calmée par l'Aspirine, apparaît à partir de 1951.

En 1957, une cortico-thérapie permet à la malade une activité sensiblement normale. C'est en 1957 qu'apparaissent des signes cutanés : nodules et érythèmes fugaces, siégeant aux bords latéraux des doigts, et à la pulpe. A cette date est découverte une tuberculose pulmonaire qui entraîne l'abandon du traitement corticoïde pendant un an. La tuberculose est guérie au bout de 18 mois.

Madame M ... est hospitalisée en décembre 1960 dans le service du Professeur COSTE où les éléments suivants sont rassemblés :

Polyarthrite localisée aux mains, métacarpo et inter-phalangiennes proximales étant tuméfiées et douloureuses avec déviation cubitale des doigts et limitation des mouvements des poignets. Il existe une splénomégalie ferme, lisse débordant de deux travers de doigt le gril costal. Il n'existe ni hépato ni adéno mégalie. Les signes cutanés comprennent alors : pétéchies au niveau du poignet droit, des pulpes digitales, à la racine des cuisses et au coude droit ; ainsi que des éléments érythémato-nodulaires au niveau des avant-bras.

Il existe une leucopénie sans anémie (3 200 globules blancs dont 43 % de polynucléaires). La réaction de Waaler-Rose est positif au 1/32e. Des biopsies cutanées (poignets et coudes) montrent un aspect de vascularite avec infiltrat leucocytoclasique.

La poursuite du traitement corticoïde (Cortisone : 10 mg/24 h) et le Plaquenil permettent une amélioration nette.

En 1962, la leucopénie persiste (2 300 globules blancs dont 37 % de polynucléaires neutrophiles). La réaction du Waaler-Rose est au 1/256e, celle du Latex au 1/1250e, il n'existe pas de cellules de Hargraves. L'électrophorèse du sérum montre 21 % de γ globuline.

En juin 1963, le traitement d'un hallux valgus est compliqué d'un abcès avec très longue suppuration. La malade est réhospitalisée dans le service du Professeur DELBARRE où l'on constate une arthrite métatarso-phalangienne fistulisée droite.

Les autres articulations sont peu douloureuses, les mains sont déformées, métacarpo-phalangiennes bloquées en flexion, inter-phalangiennes tuméfiées, coup de vent cubital. La réaction de Waaler-Rose est positive au 1/128e, le test au Latex au 1/20 000e les anticorps anti-nucléaires sont positifs au 1/100e.

Le traitement est poursuivi par des dérivés cortisoniques et de l'indométhacine.

Nouvelle intervention chirurgicale en mars 1964 suivie d'une suppuration locale demandant 4 mois pour guérir.

Une dernière hospitalisation en décembre 1966 pour une nouvelle poussée douloureuse articulaire des épaules, coudes, mains et rachis cervical. Les déformations sont alors celles d'une maladie rhumatoïde. La splénomégalie persiste. L'examen radiologique est compatible avec le diagnostic d'arthrite rhumatoïde. Les examens immunologiques sont inchangés, l'électrophorèse montre 27 % de γ globuline, l'immuno-électrophorèse montre une augmentation des Ig G et de l'Ig M, le taux du complément est légèrement abaissé.

Madame M ... est hospitalisée en juin 1970 dans le service du Professeur Jean BERNARD pour la persistance d'une leucopénie, la découverte d'une cryoglobulinémie.

Cliniquement, il existe une arthrite rhumatoïde avec déformation des métacarpes, des articulations inter-phalangiennes, du métatarse, une splénomégalie importante. Les signes cutanés (Professeur TOURAINE) comprennent : d'une part une ulcération très importante au niveau de la malléole droite, d'autre part des nodules dont certains sont un peu excoriés, d'autres typiquement en grain de plomb. Enfin, des lésions purpuriques évoquant une atrophie corticoïde.

Les nodules sont associés à des macules siégeant essentiellement au niveau des coudes et des genoux, cet aspect évoquant une vascularite allergique ou un trisymptôme incomplet. L'apparition et l'évolution des éléments cutanés ne sont influencés ni par le froid ni par l'orthostatisme, on doit enfin noter une lésion de la langue: plaque bien limitée avec une bordure décapillée lisse.

Le reste de l'examen est normal, il n'existe pas de signe clinique en faveur d'un syndrome de Sjögren, l'examen neurologique est normal.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. 3.800.000 - Hb : 13 g - Ht : 38 % - G.B. : 3.200 - PN : 60 % - PE : 3 % - L : 30 % - M : 7 % - Plaquettes : 170 000 - Myélogramme normal, il n'existe pas de troubles de maturation. La biopsie médullaire ne révèle pas d'anomalie.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 70 g par litre dont 19 g de gamma-globuline sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse révèle une augmentation modérée des Ig G et de l'Ig M globuline. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G, son taux est de 200 gammas par ml, sa température maximale de précipitation est de 20°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : positif au 1/640e - Waaler-Rose : 1/64e - Anticorps anti-nucléaires : négatifs, recherchés en immunofluorescence - Absence de cellules LE - Test de Coombs : négatif.

EXPLORATIONS DIVERSES : Examen ophtalmologique : existence d'un glaucome et d'une cataracte bilatérale. Le test de Schirmer est négatif. La fonction rénale est normale (clearance de la créatinine : 70 ml par minute, absence de protéinurie).

Il existe une diminution des oscillations aux membres inférieurs, sans manifestation clinique d'effort.

CONCLUSION : Arthrite rhumatoïde évoluant depuis 31 années, splénomégalie avec leucopénie. Traitement corticoïde au long cours (entre 5 et 10 mg de Prednisone). Lésions cutanées particulières (nodules et cocardes évoquant une vascularite).

Découverte en 1970 d'une cryoglobulinémie mixte.

OBSERVATION N° 61 -

Madame MAV ..., née en 1896.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition en 1964 d'un purpura de type vasculaire des membres inférieurs, une seule poussée s'évanouira en une dizaine de jours ; cet épisode était totalement isolé sans fièvre, douleurs ou arthralgies.

Aucun signe clinique entre 1964 et 1968 où au mois de mars apparaissent quelques poussées fébriles irrégulières autour de 38°, une asthénie, un amaigrissement de 6 kg. Surtout réapparaît un épisode purpurique, siégeant aux membres inférieurs et remontant jusqu'à l'abdomen ; il s'accompagne d'oedèmes discrets mais douloureux des membres inférieurs, de douleurs mal localisées volontiers articulaires (genoux et chevilles), de paresthésies distales pénibles, enfin d'anomalie vaso-motrice des extrémités (acrocyanose, syndrome de Raynaud au niveau des deux pieds).

Madame M ... est alors hospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis :

Cliniquement : foie, rate ne sont pas perçus, il n'existe pas d'adénopathies, l'examen neurologique est normal. Les pouls périphériques sont perçus. Il n'existe aucun signe en faveur d'un syndrome de Sjögren. L'examen cardio-vasculaire est normal : tension artérielle 12-8.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.700.000 - HB : 10,5 g - Ht : 36 % - Réticulocytes : 1 % - G.B. : 8.200 - PN : 75 % - L : 15 % - M : 4 % -

Les myélogrammes sont normaux comportant au sein d'une moelle riche 15 % de lymphocytes et 3 % de plasmocytes. La biopsie médullaire ne révèle aucun signe d'infiltration lymphoïde, une lymphographie est normale.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 73 g, γ globulines : 13 g sur électrophorèse papier, l'immuno-électrophorèse ne révèle qu'une très minime augmentation des IgG. Il existe une cryoglobulinémie mixte IgM-IgG au taux de 1 mg/ml. Sa température initiale de précipitation est de 19°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : positif au 1/2 000e - Waaler-Rose : positif au 1/50e - Cellules LE négatives - Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence - Recherche d'anticorps anti-tissus négative - B.W. : négatif - Le taux du complément est nul.

FONCTION RENALE : Le chiffre de l'urée sanguine est normal, il n'existe pas de protéinurie - HLM : normaux - Clearance de la créatinine : 100 ml minute.

EXAMENS DIVERS : Radiographie squelettique normale.

EXAMEN OPHTHALMOLOGIQUE : Il existe un courant granuleux conjonctival, des opacités cristalliniennes bilatérales. Le test de Schirmer est négatif. La fonction hépatique est normale. En particulier la rétention de la BSP est inférieure à 5 % à la 45e minute.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie idiopathique dont les premières manifestations remontent à 1964. La recherche d'une prolifération lymphoïde ou d'une maladie auto-immune est négative, aucun traitement n'est prescrit et la malade retournée dans son pays d'origine ne sera plus revue.

OBSERVATION N° 62 -

Monsieur MES ... Léon, né en 1904.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Aucun antécédent pathologique notable chez ce cultivateur avant juin 1966 date à laquelle apparaissent une asthénie, une fièvre irrégulière entre 37 et 38° parfois des sueurs, l'état général reste bon.

C'est en janvier 1967 à l'occasion de la réparation d'une hernie inguinale droite que l'on découvre une adénopathie montrant un aspect de réticulo-sarcome.

Le 7 avril 1967, Monsieur M... est hospitalisé à l'hôpital de Gien pour une anémie : il existait en effet 2 000 000 de G.R., une hématocrite à 18 %, la formule sanguine était normale. La fièvre est à 40°, les hémocultures restent négatives. L'examen clinique révèle l'apparition de ganglions inguinaux, axillaires, cervicaux. Une 2ème biopsie ganglionnaire confirme le diagnostic de réticulo-sarcome. Le myélogramme ne retrouve pas d'érythroblaste.

Monsieur M... reçoit des transfusions puis est adressé dans le service du Professeur Jean BERNARD (9 mai 1970). Il existe une atteinte sévère de l'état général avec fièvre entre 38° et 40°, sueurs abondantes. Foie et rate ne sont pas perçus mais il existe des ganglions de volume modéré dans chaque territoire lymphatique. Il n'existe aucune symptomatologie évocatrice de cryoglobulinémie.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.500.000 - Hb : 8 g - Ht : 24 % - aspect d'hématies en rouleaux sur la lame de sang - G.B. : 5.200 - PN : 40 % - PE : 2 % - L : 38 % - Plaquettes : 130.000 - Myélogramme : absence d'érythroblaste - Lignée myéloïde pauvre, 5 plasmocytes - Ponction ganglionnaire : cellules réticulaires 15 %, cellules plasmocytaires 50 %, plasmoblastes 16 % - La biopsie médullaire retrouve une hypoplasie myéloïde - Le diagnostic retenu est donc celui de réticulo-sarcome à différenciation plasmocytaire.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 68 g par litre, avec hyper-gamma-globulinémie à 28 g sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse montre une augmentation des 3 classes d'immunoglobulines portant essentiellement sur les Ig G. Il existe une cryoglobulinémie dont le taux est de 230 gammas par ml, la température de précipitation : 17°. Après purification, l'immuno-électrophorèse de la cryoglobuline met en évidence 3 classes d'immuno-globuline, G, A et M.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex négatif - Test de Coombs direct, positif de type Ig M.

FONCTION RENALE : Il existe une insuffisance rénale certainement liée en partie à l'hypovolémie, à la fièvre : urée sanguine : 100 cg par litre, protéinurie : 2 mg par minute (diffuse en électrophorèse).

EVOLUTION : Celle-ci sera rapidement fatale malgré un traitement par de la Prednisone : 30 mg par 24 h qui permet d'obtenir initialement une défervescence thermique et une chimiothérapie (cyclophosphamide : 100 mg par jour par voie intramusculaire). Une septicémie entraînera le décès.

AUTOPSIE : Il existe des adénopathies dans tous les territoires ganglionnaires, l'examen de la moelle ne montre qu'une érythroblastopénie relative, l'examen histologique rénal ne révèle qu'un oedème épithélial.

OBSERVATION N° 63 -

Monsieur MIG ..., né en décembre 1937 est hospitalisé dans le service du Professeur Gilbert DREYFUS en octobre 1968 pour une hypertension artérielle.

ANTECEDENTS : 1959, hépatite virale contractée en Algérie.

HISTOIRE DE LA MALADIE : 1966, apparition d'un syndrome de Raynaud localisé aux deux derniers doigts de la main droite, influencé par le froid.

Depuis novembre 1967, existent des arthralgies diffuses intéressant cependant plus fréquemment le rachis cervical et dorsal, les grosses articulations des membres supérieurs, épaules, coudes, laissant indemnes les mains, il n'y a jamais eu de signes locaux inflammatoires. Ces polyarthralgies sont fugaces, mobiles, elles n'ont jamais été très invalidantes.

En mars 1968, la vitesse de sédimentation était à 16 à la première heure, les tests de Waaler-Rose et Latex auraient été positifs. Depuis juin 1968, sont notées des myalgies au niveau des avant-bras, des quadriceps et des mollets ; en mai 1968 ont été observés par le malade des nodules sous-cutanés douloureux situés à la face externe du mollet gauche qui ont régressé spontanément sans traitement. Enfin, 3 crises d'orchio-épidydimites de régression spontanée.

Depuis mai 1968, a été reconnue une hypertension artérielle à 20-13, la tension artérielle était en novembre 1967, lors d'un examen systématique à 12-7. Cette hypertension artérielle s'accompagne de céphalées, de bourdonnements d'oreilles et parfois de vomissements et de fièvre.

Cliniquement le malade est en bon état général, apyrétique, on retrouve une hypertension entre 18-12 et 20-13, l'examen cardio-vasculaire est par ailleurs normal (électrocardiogramme, silhouette cardiaque), les pouls périphériques sont bien perçus. Le retentissement sur le fond d'oeil est très important : signe du croisement marqué, paroi épaissie par endroits ; il existe de nombreuses plages hémorragiques, un oedème papillaire à droite, de petits exsudats blanchâtres pouvant correspondre à des nodules dysoriques, enfin, un important courant granuleux conjonctival. Foie et rate ne sont pas perçus, il existe quelques adénopathies très minimes d'aspect banal ; fosses lombaires et organes génitaux sont normaux.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.500.000 - HB : 14 g - Ht : 45 % - G.B. : 6.000 - PN : 75 % - PE : 1 % - L : 24 % - Plaquettes : 230.000.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 90 g, gamma-globulines : 30 g par litre, en immuno-électrophorèse, il existe une augmentation des Ig G et de l'Ig M, sans anomalies qualitatives. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G, son taux est minime : 200 gammas par ml. La température de précipitation est de 29°.

FONCTIONS RENALES : Urée sanguine normale. Protéinurie intermittente autour de 0,05 mg par minute. Minime hématurie microscopique (9 000 hématies/minute). Les clearances de l'urée et de la créatinine sont normales. Il existe un hyperaldostéronisme marqué par une kaliémie à 3 mEq et dans l'urine un rapport K/Na positif ; celui-ci est confirmé par un dosage de tétrahydroaldostérone : 120 gammas par 24 h. Par contre, le dosage des 17 Cétos et des 17 OH stéroïdes, des VMA, des catécholamines, du 5 HIAA sont normaux.

Nous remercions le Professeur Gilbert DREYFUS et le Docteur MALINSKI d'avoir bien voulu nous communiquer cette observation.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : La biopsie musculaire est normale. Une biopsie testiculaire montre, d'une part, d'importantes altérations des tubes séminifères, surtout des anomalies vasculaires : il s'agit de lésions déjà anciennes cicatrisées prédominant au niveau de la média, il n'existe pas d'aspect de nécrose fibrinoïde, cependant l'aspect des tubes séminifères et des lésions vasculaires rend hautement probable l'hypothèse d'une péri-artérite noueuse (Docteur CHOMETTE).

EVOLUTION : Le traitement prescrit comportait : Aldomet (4 comprimés), Prednisone (30 mg par jour). L'hypertension artérielle initialement corrigée (14-8) est revenue 1 mois plus tard à ses chiffres antérieurs (20-12).

Un nouveau traitement est entrepris : Aldomet, Aldactone, Chloraminophène permettant une amélioration de l'état général et une amélioration de l'hypertension artérielle (15-9).

OBSERVATION N° 64 -

Madame MOR ... Lucie, née en 1890.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Aucun antécédent pathologique n'est reconnu avant 1962 où à l'âge de 72 ans survient un purpura inflammatoire touchant les membres inférieurs : le purpura apparaît par poussées d'une dizaine de jours (4 à 5 poussées par an). Son apparition est favorisée par le froid dont le rôle n'est en rien exclusif. Les poussées purpuriques resteront localisées aux membres inférieurs, diffuses, laissant au niveau des jambes une dermite ocre.

En 1963, apparaît un livédo des membres inférieurs mais aussi des bras.

En 1965, est découverte une hypertension artérielle à 21-12 constatée lors de céphalées importantes. Il n'existe malheureusement pas de données précises concernant les chiffres tensionnels antérieurs. Cette hypertension artérielle évolue sévèrement puis-que un an après débute des manifestations d'insuffisance ventriculaire gauche. Une insuffisance rénale est alors constatée.

Madame M ... est hospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD pour une nouvelle poussée purpurique.

Les caractères du purpura n'ont pas varié, il existe un livédo des membres inférieurs, la tension artérielle est à 18-11, le reste de l'examen clinique est normal en particulier foie et rate ne sont pas perçus, les aires ganglionnaires sont libres, l'examen neurologique est normal.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 2.500.000 - Ht : 25 % - HB : 8 g - Réticulocytes : 1 % - G.B. : 4.000 - PN : 64 % - PE : 6 % - L : 20 % - Plaquettes : 220 000. Biopsie médullaire : discrète hypoplasie médullaire - Myélogramme normal, il comporte 4 % de lymphocytes.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 76 g, le taux des gamma-globulines est de 11 g sur l'électrophorèse papier, en immuno-électrophorèse, les 3 immuno-globulines G, A, M apparaissent sensiblement normales. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G. Son taux est de 1 mg par ml. Sa température maximale de précipitation est de 19°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Réaction du Latex : négative - Waaler-Rose : négative - Le taux du complément est normal - Anticorps anti-nucléaires : positifs au 1/100e donnant en immunofluorescence un aspect cerclé - Test du Latex pour les nucléo-protéines également positif - Les anticorps anti-thyroïde, anti-mitochondries sont négatifs.

EXPLORATIONS DIVERSES :

Fonctions rénales : Urée sanguine : 65 cg par litre, protéinurie 1 mg par minute (protéinurie diffuse en électrophorèse) - HLM : 300 000 hématies par minute lors d'un examen - Clearance de la créatinine : 45 ml par minute.

L'ionogramme sanguin montre une acidose hyperchlorémique : réserve alcaline 15 mEq, chlore 110, PH 7,25.

L'exploration du foie est ininterprétable car il existe une insuffisance cardiaque. Le fond d'oeil est normal.

Il n'existe pas de syndrome de Sjögren ni de modifications artérielles. Une biopsie cutanée, ainsi qu'une biopsie musculaire montrent quelques infiltrats lympho-plasmocytaires péri-vasculaires.

EVOLUTION : Seul a été pratiqué un traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque ainsi que des transfusions entraînant une très franche amélioration de l'état de la malade.

Le décès survient un mois après la fin de l'hospitalisation, sa cause est indéterminée. Pas d'autopsie.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie idiopathique Ig M - Ig G. Insuffisance rénale avec hypertension artérielle.

OBSERVATION N° 65 -

Madame OIK ... C., née en 1925.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition en 1957, 6 mois après un 3ème accouchement qui s'était déroulé sans incident, d'un purpura vasculaire accompagné d'ecchymoses, à la même date apparition d'un syndrome de Raynaud des membres supérieurs, le froid, la station debout favorisent très nettement l'apparition des poussées purpuriques, celles-ci sont peu nombreuses initialement, une poussée tous les 2 ou 3 mois, puis elles deviennent plus fréquentes s'accompagnant d'arthralgies diffuses, mal définies, sans signes inflammatoires locaux. Surtout certains des épisodes sont précédés de paresthésies distales au niveau des deux pieds et des mains à type de fourmillement, d'engourdissement, parfois un prurit précède l'éruption purpurique. Certaines de ces poussées sont annoncées par une urticaire fugace.

Madame O ... est hospitalisée pour la première fois en 1963 dans le service du Professeur Jean BERNARD, à l'hôpital Saint-Louis :

Cliniquement, il existe une éruption purpurique faite d'éléments maculeux de taille variable allant d'une tête d'épingle à une pièce de 20 centimes ; elle atteint les membres inférieurs en remontant jusqu'aux cuisses, il existe quelques éléments aux membres supérieurs, les douleurs accompagnant chaque poussée ne se sont pas

modifiées. Quelques arthralgies ne s'accompagnent d'aucune modification locale ni de déformation.

L'examen est normal, il n'existe pas de splénomégalie, d'hépatomégalie, les aires ganglionnaires sont libres. L'examen neurologique, en particulier l'étude de la sensibilité objective est normale.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.700.000 - HB : 12 g - Ht : 38 % - G.B. : 6.200 - PN : 61 % - PE : 2 % - L : 31 % - M : 6 % - Réticulocytes : 0,6 % - Plaquettes : 340.000 - Le myélogramme est normal, riche, il comporte 6 % de lymphocytes, 1 plasmocyte.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 75 g, l'électrophorèse sur papier est normale avec 15 g de gamma-globulines, en immuno-électrophorèse existe une très discrète augmentation de l'IgG alors que l'IgA et l'IgM apparaissent normales. Il existe une cryoglobulinémie mixte IgM - IgG au taux de 3500 gammas par ml. L'IgM isolée par ultra-centrifugation en gradient de densité comporte les deux types de chaîne légère Kappa et Lambda.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : positif au 1/2 000e - Waaler-Rose : 1/640e - Test de Coombs : négatif - Anticorps anti-nucléaires : positifs au 1/10e en immunofluorescence - Cellules LE : négatives - Absence d'agglutinines froides.

EXPLORATION RENALE : La fonction rénale est normale. Urée sanguine : 20 cg par litre. HLM : 17 000 hématies/minute. BSP : 70 % à la 60ème minute. Clearance de la créatinine : 110 ml/minute.

AUTRES EXPLORATIONS : L'étude complète de l'hémostase ne révèle qu'une fragilité vasculaire, l'enquête allergique, la recherche de foyers microbiens est négative, les radiographies squelettiques sont normales.

EVOLUTION : Retournée au Maroc, Madame O ... n'observe aucune modification des poussées purpuriques qui connaissent toujours les mêmes facteurs déclenchants (froid, orthostatisme), il existe une à deux poussées par mois, influencées de manière variable par diverses médications symptomatiques. Si la Prednisone améliore franchement les douleurs accompagnant les épisodes purpuriques, ceux-ci ne s'en trouvent pas modifiés sinon aggravés.

Retour en 1969 à la consultation de Saint-Louis (Docteur CLAUVEL), les lésions cutanées sont inchangées, les douleurs accompagnant chaque poussée purpurique sont plus vives et invalidantes. L'examen clinique est normal, il n'existe pas de syndrome de Sjögren. La formule sanguine, le myélogramme sont normaux, l'étude immuno-chimique est inchangée. L'ultra-centrifugation analytique montre 2 % de constituants lourds 19S.

Devant l'évolution chronique, inaccessible aux différents traitements entrepris, devant son retentissement sur l'état général de la malade, un traitement par le Chloraminophène est conseillé.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie idiopathique IgM - IgG, 13 années d'évolution.

OBSERVATION N° 66 -

Monsieur PER ..., né en 1930, est hospitalisé en juin 1956 dans le service du Professeur BOUSSER à l'hôtel-Dieu pour une anémie hémolytique qu'accompagne une insuffisance rénale.

On retrouve chez ce malade la notion d'une protéinurie découverte en 1951 lors d'un examen systématique (incorporation). Cette recherche aurait été négative un an auparavant, il n'y a pas eu de vaccination antérieure.

1 - Manifestations rénales : depuis quelques semaines apparaît un oedème malléolaire et des paupières. La tension artérielle est élevée à 17-11. Il existe une protéinurie à 3 mg/mn, l'urée sanguine est à 40 cg/l. L'hématurie microscopique est nette (70 000 hématies/minute). Une urographie intra-veineuse ne montra pas d'anomalies.

2 - Anémie hémolytique : cliniquement existe une discrète pâleur, une hépatosplénomégalie modérée. L'anémie est à 11 g d'hémoglobine avec une réticulocytose élevée (6 %), un test de Coombs direct est positif (IgM - IgG). Sous l'influence des seules mesures diététiques, les signes cliniques d'insuffisance rénale disparaissent ; l'anémie n'est en rien préoccupante. Aucun traitement n'est poursuivi.

Six années s'écoulent alors, sans alarme, puis Monsieur B ... est réhospitalisé dans le service du Professeur BOUSSER en mars 1962 ; l'examen clinique est inchangé, la tension artérielle à 16-8 ; les signes d'hémolyse ont disparu (14 g d'hémoglobine, 4500 000 de globules rouges), par contre, le syndrome rénal persiste : urée sanguine 45 cg, protéinurie : 0,5 mg par minute, l'hématurie microscopique a disparu. La clearance de la créatinine atteint 64 ml minute.

Deux ans passent et en 1964, si l'examen clinique est inchangé, la tension artérielle à 13-8, l'urée sanguine atteint 65 cg, la créatinine : 15 mg, il existe une uricémie à 95 mg par litre. La protéinurie (1 mg minute) est diffuse en électrophorèse.

Entre 1964 et 1966 surviennent des crises douloureuses articulaires : plus volontiers matinales touchant les deux chevilles, les poignets de manière symétrique. Les articulations apparaissent inflammatoires ; cette polyarthrite s'éteint en 2 à 3 jours, elle ne se manifestera plus après 1966. Elle est rapportée rétrospectivement (Professeur Agrégé KAHN), à une goutte secondaire.

Monsieur P ... est hospitalisé en octobre 1966 dans le service du Professeur Jean BERNARD pour une aggravation du syndrome hémolytique.

Cliniquement, il existe une franche hépatosplénomégalie ; pour la première fois sont notés de petits ganglions axillaires et un ganglion sus-claviculaire droit. La tension artérielle est normale, le fond d'oeil ne montre pas de modifications vasculaires. L'examen neurologique est normal, l'on note un syndrome diarrhéique intermittent (5 à 6 selles par jour, une ou deux fois par mois).

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.200.000 - HB : 10,5g - Ht : 28 % - Réticulocytes : 6 % - G.B. : 6.400 - PN : 80 % - L : 20 % - Plaquettes : 100 à 150 000 - Fer sérique : 120 gammas pour cent - Les myélogrammes sont normaux (érythroblastose 40 %) - Une biopsie médullaire est normale - Une lymphographie montre de très franches anomalies de type sarcomateux au niveau de la chaîne lombaire gauche. Une biopsie ganglionnaire portant sur un ganglion axillaire ne montre qu'un aspect inflammatoire "non spécifique".

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 72 g par litre, les Gamma-globulines sont élevées : 27 g par litre. Aucune anomalie qualitative sur l'électrophorèse en gélose. En immuno-électrophorèse, les IgG sont augmentées. L'IgM est très franchement élevée (7 mg par ml, mesurée par la méthode de MANCINI).

Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G à un taux très minime 100 à 200 gammas par ml.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Coombs positif de nature, Ig G - Ig MC'. Agglutinines froides autour de 1/128e, taux que ne modifie pas la soustraction de la cryoglobuline - Waaler-Rose, Latex : négatifs - Anticorps anti-thyroïdiens, anti-estomac : négatifs - B.W. : sérum anti-complémentaire - (test de Nelson : négatif) - Cellules LE : négatives - Il n'existe pas d'anticorps anti-nucléaires en immunofluorescence. Les intradermo-réactions explorant l'hypersensibilité retardée sont positives pour la candidine, négatives pour la tuberculine, l'antigène ourlien, la varidase. L'hémolyse est confirmée par une étude isotopique (Docteur NAJEAN : hémolyse de 4,3 % par jour, le siège de l'hémolyse est splénique pur).

FONCTION RENALE : Elle ne s'est pas modifiée depuis 1964 - Protéinurie : 1 mg/minute ; clearance de la créatinine : 40 ml/minute.

DIVERS : Radiographie squelettique normale.

Ainsi étaient réunies lors de cette hospitalisation : une insuffisance rénale et une anémie hémolytique évoluant depuis au moins 10 ans chez un homme jeune, une cryoglobulinémie mixte, une hyper-gamma-globulinémie sont associées. En raison de l'insuffisance rénale et de la bonne tolérance de l'hémolyse, le seul traitement fut diététique ; associé à de courtes cures de Prednisone (30 mg durant 15 jours, puis doses régressives) entre 1967 et 1968.

Ces années furent marquées par l'apparition d'une symptomatologie au froid : syndrome de Raynaud en janvier 1968 ; livédo des membres inférieurs en juin 1968. Le malade est alors réhospitalisé dans le service du Professeur Jean BERNARD en raison d'une aggravation de l'anémie nécessitant des transfusions.

L'état général est médiocre, l'examen clinique est inchangé en dehors de la présence notée pour la première fois d'un discret goître prédominant au lobe droit de la thyroïde. L'hémoglobine est à 7 g, l'insuffisance rénale, avec hypertension artérielle (17-11) s'aggrave, urée sanguine : 100 cg, protéinurie : 3 mg/minute, hématurie microscopique. Il est alors décidé (juin 1968) d'entreprendre une forte corticothérapie (Prednisone : 100 mg/jour, soit 2 mg/kg) pendant un mois puis d'essayer d'atteindre un seuil qui permettrait de maintenir un taux d'hémoglobine satisfaisant. Cette corticothérapie fut bien supportée, ne modifia pas les symptômes liés au froid, son efficacité fut très médiocre sur l'hémolyse.

En février 1969, alors que le malade recevait 30 mg de Cortancyl depuis 3 mois, l'hémoglobine reste en-dessous de 9 g par litre. Une splénectomie est alors décidée en raison des données isotopiques. L'intervention entraîne une amélioration très nette : l'hémoglobine reste stable et supérieure à 12 g par litre sans recours aux corticoïdes, ni aux transfusions. Par contre, l'insuffisance rénale reste actuellement la préoccupation majeure chez Monsieur P... Les mesures diététiques ne permettant qu'avec difficulté d'équilibrer ce malade.

L'examen anatomo-pathologique de la rate et de la biopsie ganglionnaire iliaque gauche ainsi que de la biopsie rénale pratiquée lors de la laparotomie apporte les faits suivants :

- rate congestive, nombreux infarctus
- biopsie ganglionnaire (portant sur le ganglion qui apparaissait pathologique en lymphographie) : hyperplasie lympho-réticulaire "non spécifique".
- biopsie rénale : aspect de glomérulo-néphrite proliférative endocapillaire, il existe de nombreux pains à cacheter, dans les glomérules restant des dépôts fibrinotides sous-endothéliaux et intercapillaires. Les vaisseaux sont normaux, l'interstitium très inflammatoire, les tubes rénaux sont atrophés. L'étude en immunofluorescence montre que les dépôts sous-endothéliaux apparaissent essentiellement

constitués de Ig M, la fluorescence est moins nette pour les sérums anti-Ig G et surtout anti-Ig A. Il n'y a pas en immunofluorescence de complément ou de fibrinogène (Docteur MOREL MAROGER).

CONCLUSIONS : Anémie hémolytique avec auto-anticorps, hyperplasie lymphoïde sans aspect de malignité ; glomérulo-néphrite endocapillaire diffuse, évolutive.

OBSERVATION N° 67 -

Monsieur PERS ... Louis, né en 1914.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Découverte dans les suites d'une intervention chirurgicale (fracture du fémur enclouée) d'une pancytopénie périphérique. Chez ce malade obèse, éthylique, découverte en effet d'une anémie : 2 700 000 G.R. avec 2500 G.B. dont 77 % de P.N., une thrombopénie à 40 000 alors qu'avant l'intervention ces examens étaient sensiblement normaux.

Monsieur P ... est alors adressé à la consultation du Professeur Jean BERNARD, l'examen clinique retrouve une hépatomégalie modérée, des angiomes stellaires, la rate est perçue, en inspiration profonde. Le reste de l'examen ne révèle pas d'anomalies.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 3.100.000 - Hb : 11,75 g - Macrocytose sur lame 2 puis 6 % de réticulocytes - G.B. : 2.800, dont 66 % de P.N., 27 % de L. Le myélogramme est normal, riche comportant 4 à 6 % de lymphocytes. La biopsie médullaire montre une hypoplasie médullaire non spécifique, la présence de mégacaryocytes en nombre normal.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 60 g par litre dont 30 g de gamma-globulines sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse confirme une augmentation diffuse des 3 immuno-globulines, G, A, M.

Découverte d'une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G au taux de 100 gammas par ml dont la température maximale de précipitation est de 20°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Taux d'agglutinines froides 1/16e - Présence d'anticorps anti-leucocytes et anti-plaquettes - Recherche d'anticorps anti-nucléaires négative en immunofluorescence - Test au Latex : positif au 1/2 000, 1/20 000 - Waaler-Rose : positif au 1/40e - B.W. : négatif.

FONCTION RENALE : Celle-ci apparaît normale tant par les clearances que par l'absence d'hématuries microscopiques ou de protéinurie.

FONCTION HEPATIQUE : Le soupçon clinique d'une cirrhose est confirmée par une forte rétention de la BSP (23 mg à la 45ème minute) et par une hypertension portale (présence de varice oesophagienne).

Enfin par l'insuffisance hépatique comme en témoigne l'effondrement des facteurs de V et VII entre 30 et 50 %.

La thrombopénie entre 10 et 40 000 plaquettes, peut sans doute être reliée à un hypersplénisme ; en effet, une épreuve utilisant des plaquettes marquées, en iso-transfusion montre une demi-durée de vie de quelques heures, une séquestration splénique dominante.

EXAMENS DIVERS : La recherche d'anomalie squelettique, d'anomalie ophtalmologique a été négative.

CONCLUSION : Cirrhose d'origine éthylique chez un homme de 56 ans, découverte post-opératoire d'une pancytopénie, présence d'une cryoglobulinémie mixte au sein d'une hyper-immuno-globulinémie diffuse modérée, absence de symptomatologie clinique liée au froid évoquant une cryoglobulinémie.

OBSERVATION N° 68 -

Madame **POU ...**, née en 1902 est hospitalisée en mai 1960 dans le service du Professeur Jean **BERNARD** pour un purpura thrombopénique aigu.

ANTECEDENTS : Depuis 1940, Madame P ... accuse des douleurs articulaires prédominant aux articulations des membres supérieurs et au rachis cervical. Il n'existe pas de modifications locales lors des épisodes douloureux. Ceux-ci restent peu fréquents, isolées, aucunement invalidants jusqu'en 1959.

En 1959, les douleurs deviennent plus intenses, elles siègent au rachis cervical, à l'épaule gauche. Le diagnostic d'arthrite rhumatoïde est alors retenu, et une chrysothérapie (auro-sulfite, dose non précisée) est débutée en novembre 1959.

En mars 1960, apparaissent des ecchymoses thoraciques étendues, douloureuses, enfin un hématome lingual. Une thrombopénie (8 000 plaquettes) est reconnue et Madame P ... est hospitalisée à l'hôpital Saint-Louis.

Cliniquement, on note de nombreux hématomes, un purpura pétéchial prédominant aux membres inférieurs, sur les gencives et la langue. Le reste de l'examen est normal : foie et rate ne sont pas perçus, les aires ganglionnaires sont libres, l'examen neurologique est normal.

L'existence d'un purpura thrombopénique est confirmé par les examens hématologiques : G.R. : 4.600.000 - HB : 14 g - G.B. : 4.400 - PN : 81 % - PE : 1 % - Plaquettes : 20 à 40 000 - Moelle riche en mégacaryocytes, 4 % de lymphocytes.

L'étude isotopique de cette thrombopénie montre une demi-vie des plaquettes de quelques heures, la séquestration est hépatique (Docteur **NAJEAN**)

Les autres EXAMENS BIOLOGIQUES alors pratiqués sont normaux : Protides totaux : 75 g - Gamma-globulines : 15 g par litre - Latex et Waaler-Rose : négatifs.

Ainsi le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique est retenu, aucune maladie générale n'ayant été reconnue en dépit des antécédents articulaires. La corticothérapie : 1 mg par kg permet la correction de la thrombopénie.

EVOLUTION : Les six années qui suivent cette hospitalisation sont marquées par la persistance d'un purpura thrombopénique cortico-sensible : poussées pétéchiales peu fréquentes : 5 à 6 par an réagissant à de courtes cures de Prednisone (10 à 15 jours à la dose de 5 à 10 mg par jour). La thrombopénie persiste entre les poussées.

Puis en juin 1966, réapparaissent des douleurs articulaires localisées aux chevilles : elles s'accompagnent de signes inflammatoires locaux, d'ecchymoses distales en chaussette. Mais le Cortancyl ne semble plus efficace, surtout la thrombopénie disparaît : 280 000 plaquettes à plusieurs examens.

En septembre 1966, une nouvelle poussée purpurique gagne les deux membres inférieurs, l'abdomen et les lombes. La cheville gauche est de nouveau oedématisée et douloureuse. Cet épisode plus important paraît favorablement influencé par la Prednisone à la dose de 1 mg/kg.

En décembre 1966 et janvier 1967 apparaissent successivement :

- une infection urinaire guérie après 15 jours d'un traitement antibiotique
- une mycose buccale
- enfin une diarrhée aiguë à klebsielles, elle cède sous antibiothérapie et antimycotique.

Madame P ... est réhospitalisée en juin 1967 dans le service du Professeur Jean BERNARD après un épisode purpurique plus diffus : purpura fait de macules de quelques millimètres de diamètre atteignant : membres inférieurs, abdomen, thorax ainsi que les bras.

Cliniquement, outre le purpura, 5 nouveaux éléments sont notés, apparus vraisemblablement depuis le début de l'année 1967 :

- un syndrome de Sjögren que traduit une xérostomie, une diminution de la sécrétion lacrymale confirmée par le test de Schirmer, un gonflement parotidien bilatéral discret et intermittent.
- un syndrome de Raynaud non influencé par le froid touchant les deux derniers doigts de chaque main.
- des dysesthésies à type de fourmillements des membres inférieurs. L'examen neurologique est normal, il n'existe pas de troubles de la sensibilité objective.
- une splénomégalie modérée
- un tri-symptôme de Gougerot confirmé histologiquement.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.000.000 - HB : 14 g - G.B. 10.000 - PN : 58 % - L : 33 % - M : 9 % - Plaquettes : 710 000 (leur durée de vie en auto-transfusion est normale) - Myélogramme et biopsie médullaire sont normaux (7 % de lymphocytes) - Lymphographie normale.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 75 g : immuno-électrophorèse sensiblement normale. Cryoglobulinémie mixte notée pour la première fois : son taux est modeste 350 gammas par ml, l'Ig M, isolée par ultra-centrifugation en gradient de densité présente les deux types de chaînes légères. Le taux de cette CG mixte ne se modifiera pas à des examens successifs.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Cellules LE, anticorps anti-nucléaires : négatif - Waaler-Rose : 1/80 - Latex : entre 1/200 et 1/2 000e - Le taux du complément est nul - B.W. : négatif - Anticorps anti-thyroïdiens, anti-estomac : négatifs - Fonctions rénales : urée sanguine : 20 cg ; protéinurie : 0,1 mg par minute diffuse en électrophorèse - Clearance de la créatinine : 80 ml/minute - Elimination de la PSP normale. Ionogramme normal, il n'existe pas d'hématurie microscopique.

DIVERS : Radiographies du squelette normales ; il n'existe aucun signe en faveur d'une arthrite rhumatoïde - Fond d'oeil normal - Fonction hépatique normale.

CONCLUSIONS : 25 ans après les premières manifestations articulaires, à vrai dire très imprécises ; 10 ans après un purpura thrombopénique "idiopathique" se démasque un syndrome de Sjögren qu'accompagne une cryoglobulinémie mixte. Un traitement symptomatique est prescrit.

La situation clinique s'aggrave brutalement un mois après, en août 1967 et Madame P ... est de nouveau hospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD pour :

- une hémorragie digestive (moelena) cédant en 3 jours et rapportée avec vraisemblance à la prise d'Indométhacine. (Les examens radiologiques digestifs sont normaux).

Mais surtout pour :

- une fièvre entre 38° et 39° durant quinze jours, les hémocultures restent négatives, aucun foyer infectieux n'est reconnu
- une nouvelle efflorescence purpurique extensive
- une multinévrite installée en quelques jours : précédée de paresthésies distales des quatre membres apparaît une atteinte neurogène périphérique marquée aux membres supérieurs par : à gauche une paralysie radiale franche et cubitale plus modérée (griffe cubitale), à droite une atteinte essentiellement cubitale. Aux membres inférieurs existe une paralysie distale (sciatique poplitée externe à gauche). Enfin, une paralysie diaphragmatique gauche.

Cette atteinte brutale, tronculaire, évoque avant tout un mécanisme ischémique. L'électromyogramme confirme l'atteinte périphérique, une biopsie musculaire (cours péronier latéral gauche) retrouve une lésion d'angéite nécrosante, avec réaction inflammatoire péri-vasculaire lympho-plasmocytaire et d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles infiltrant la paroi artérielle. La biopsie nerveuse (nerf musculocutané) ne montre que des aspects de dégénérescence de la gaine myélinique, il n'a pas été remarqué d'altérations des vaisseaux péri-nerveux.

Un traitement par le Chloraminophène est alors débuté (4 mg par jour).

EVOLUTION : Madame P ... a été revue pour la dernière fois en novembre 1967 à la consultation du professeur Jean BERNARD. Il existait une récupération de la force musculaire permettant des mouvements limités des mains. L'examen clinique n'apportait pas de données nouvelles. La cryoglobulinémie persistait inchangée.

CONCLUSIONS : Syndrome de Sjögren avec cryoglobulinémie mixte, angéite nécrosante, polyarthrite et neuropathie périphérique. Un purpura thrombopénique idiopathique certain précède de 10 ans l'apparition clinique du syndrome sec.

OBSERVATION N° 69 -

Madame RAO ..., née en 1911.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Aucun antécédent pathologique jusqu'en septembre 1968, date à laquelle apparaissent des ménométrorragies sans cause locale. Elle est adressée à l'hôpital Saint-Louis (Professeur Agrégé CAEN), pour une étude de l'hémostase ; celle-ci est normale mais une électrophorèse demandée à titre systématique entraîne la découverte d'une cryoglobulinémie.

L'examen clinique est normal.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.500.000 - HB : 15 g - Ht : 45 % - G.B. : 3.600 - PN : 56 % - PE : 2 % - M : 2 % - L : 40 % - Plaquettes : 260 000 - Myélogramme : normal - Il existe des rouleaux sur la lame de sang - La vitesse de sédimentation est de 35-62. Une lymphographie et une biopsie médullaire ne révèlent pas d'anomalies.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 90 g par litre, gamma-globuline : 26,5 g par litre, l'immuno-électrophorèse montre une augmentation Ig G et Ig A globuline, l'Ig M est normale. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M - Ig G dont le taux est faible (300 gammas par ml en immuno-électrophorèse).

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test de Coombs : négatif - Waaler-Rose : négatif - Latex : négatif - Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence - Anticorps anti-estomac, anti-thyroïdien : négatifs.

FONCTION RENALE : Celle-ci est normale. Urée sanguine : normale - Protéinurie : absence - Clearance de la créatinine : 130 ml/minute.

EXPLORATIONS DIVERSES : Fond d'oeil : courant granuleux conjonctival - Biopsie musculaire, biopsie cutanée sont normales - L'étude de l'hémostase est normale (fibrinogène : 2,5 g par litre) - BSP : pente d'épuration normale.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie mixte asymptomatique découverte lors d'un examen systématique. Hyper-gamma-globulinémie.

OBSERVATION N° 70 -

Madame REU ... Cécile, née en 1909.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Découverte lors d'une épistaxis d'une insuffisance médullaire : bicytopenie périphérique. Elle est alors adressée à l'hôpital Saint-Louis.

Cliniquement l'examen est normal. Il n'existe ni splénomégalie, ni hépatomégalie, les aires ganglionnaires sont libres. Il n'existe pas de signes neurologiques, aucun signe n'apparaît lors d'une exposition au froid. Il n'existe aucune intoxication médicamenteuse.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4 000 000 - Ht : 42 % - Ht : 13 g - Réticulocytes : 9 % - G.B. : 2 000 dont 40 à 50 % de P.N. - Plaquettes : 100 000 - Myélogramme : il existe une érythroblastose (45 % des éléments au sein d'une moelle riche), les mégacaryocytes sont présents en nombre normal, il existe un trouble de la maturation portant sur la lignée granuleuse.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 75 g dont 26 g de gamma-globulines sur l'électrophorèse sur papier, l'immuno-électrophorèse montre une légère augmentation portant sur les 3 classes d'immuno-globulines. Il existe une cryoglobulinémie mixte Ig M-Ig G au taux de 280 gammas par ml, sa température de précipitation est inférieure à 18°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test du Latex : positif - Waaler-Rose : faiblement positif au 1/10e - Anticorps anti-nucléaires : négatifs - Taux du complément : nul B.W. : négatif - Test de Coombs : négatif.

La fonction rénale est normale, il n'existe pas d'anomalie hépatique en dehors d'une élévation transitoire des S.G.O.T. à 160 unités.

Les autres explorations (recherche d'un cancer viscéral, radiographies squelettiques, examen ophtalmologique) n'ont pas révélé d'anomalies.

CONCLUSION : Insuffisance médullaire et découverte fortuite d'une hyper-immunoglobulinémie très modérée avec cryoglobulinémie mixte M - G, sans manifestations cliniques.

OBSERVATION N° 71 -

Madame SPA ... Louise, née en 1913.

ANTECEDENTS : Fibrome utérin connu depuis 1959. 3 poussées de cystite entre 1965 et 1969 traitées par des sulfamides.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Apparition en mai 1969 d'une douleur de la main droite irradiant jusqu'à l'avant-bras, à prédominance nocturne. A la même date, apparaissent un oedème discret des chevilles et des douleurs du gros orteil gauche, enfin des paresthésies remontant sur l'avant pied.

En juillet 1969, apparition pour la première fois d'un purpura de type vasculaire au niveau du tiers inférieur des deux jambes, il est nettement influencé par l'orthostatisme, s'accompagne d'arthralgies difficiles à préciser. Le traitement institué (Thiophénicol, Pénicilline, Bétaméthasone) ne semble pas influencer son évolution.

En août 1969, Madame S ... est alors adressée à la consultation du Professeur SELIGMANN (Docteur CLAUVEL). L'on note alors un purpura disséminé, réalisant des taches rouges ou violacées de taille variable, des éléments punctiformes les plus nombreux; les éléments de grande taille peuvent atteindre 1 cm de diamètre, quelques taches purpuriques sont notées au niveau du thorax.

L'examen est normal, le foie n'est pas perçu, les aires ganglionnaires sont libres, la rate est largement percevable. Il existe un très léger oedème des chevilles et des pieds. L'examen neurologique est normal. Il n'existait pas de signes sensitifs objectifs, l'on notait un syndrome de Raynaud des deux dernières phalanges au niveau des orteils.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.000.000 - HB : 12 à 14 g - Ht : 30 % - Réticulocytes : 1,8 - G.B. : 6.200 - PN : 58 % - PE : 1 % - L : 37 % - M : 4 % - Plaquettes : 210 000 - Myélogramme riche, 5 % de lymphocytes - Biopsie médullaire : normale - Lymphographie : aucune anomalie.

EXAMEN IMMUNO-CHIMIQUE : P.T. : 78 g, γ globulines : 18 g sur l'électrophorèse papier. Immuno-électrophorèse : augmentation des 3 immuno-globulines portant essentiellement sur les Ig G et Ig A - Cryoglobulinémie mixte : Ig M - Ig G, cryocrit 1 %, taux de 800 gammas par ml après purification, température maxima de précipitation : 31° - Ultra-centrifugation analytique du sérum : 17 % de 7S et 3 % de 19S.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Réaction du Latex : 1/2 000 - Waaler-Rose : négatif - Anticorps anti-nucléaires : positifs au 1/10e, mouchetés - Test de Coombs : négatif - Anti-streptolysines : 50 unités - La réponse anticorps après vaccination antipoliomyélitique est normale ; l'étude de l'hypersensibilité retardée est sensiblement normale (faible réaction avec le DNCB, réaction positive aux autres antigènes testés)

EXPLORATION RENALE : Il existe une infection urinaire persistante, mais la fonction rénale est normale : Urée sanguine : 30 cg - Clearance de la créatinine : 117 mg par minute - Urographie intra-veineuse normale - Absence de protéinurie. Cette infection urinaire récidivante est expliquée par une maladie du col vésical.

EXPLORATION HEPATIQUE : Celle-ci est normale - BSP normale, enzymes hépatiques normaux - Cholestérol : 3 g par litre, lipides totaux : 6,5 g -

EXPLORATIONS DIVERSES : Fond d'oeil normal, absence de syndrome de Sjögren, test de Schirmer négatif. Hémostase normale en particulier le temps primaire.

CONCLUSION : Cryoglobulinémie mixte idiopathique chez une femme de 67 ans évoluant depuis une année. Traitement par Plaquenil durant 6 mois, disparition des signes cutanés.

OBSERVATION N° 72 -

Monsieur TCK ... B., né en 1899.

ANTECEDENTS : Entre 1951 et 1960 surviennent plusieurs accès diarrhéiques de courte durée, pour lesquelles les explorations pratiquées (lavement baryté, rectoscopie) se sont révélés normaux. Prostatectomie en 1960 (adénome confirmé histologiquement).

HISTOIRE DE LA MALADIE : En mars 1969, apparition brutale d'une paralysie du sciatique poplité externe gauche, la diminution de la force musculaire s'accompagne d'une anesthésie dans le territoire de ce nerf, de paresthésies distales.

15 jours plus tard survenue d'un purpura vasculaire touchant les membres inférieurs, fait d'éléments pétéchiâux peu nombreux, disparaissant en quelques jours.

Début avril apparition d'une paralysie dans le territoire du tibial antérieur droit. Le 12 avril, atteinte motrice et sensitive du nerf cubital droit.

Une seconde poussée purpurique, également localisée aux membres inférieurs, avec cependant quelques vibices aux plis de flexion apparaît alors, rapidement régressive.

Monsieur T ... est alors suivi par le Professeur CONTAMIN. Cliniquement, l'atteinte des membres inférieurs a très nettement régressé ; l'atteinte cubitale est la plus nette.

Les différentes explorations à visée étiologique sont restées négatives. Une cryoglobulinémie est découverte et Monsieur T ... est adressée à la consultation du Professeur Agrégé SELIGMANN, le 21 mai 1969 :

Il existe une asthénie importante depuis 1 ou 2 mois, une susceptibilité au froid avec douleur de la pulpe des doigts, sans syndrome de Raynaud, ni acrocyanose. Il existe quelques taches purpuriques au niveau des membres inférieurs et à l'examen neurologique un déficit moteur et sensitif du sciatique poplité externe gauche, du territoire cubital droit. Le reste de l'examen est normal, il n'existe pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie. Les aires ganglionnaires sont libres, il n'existe aucun signe clinique en faveur d'un syndrome de Sjögren.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE : G.R. : 4.500.000 - Hb : 14 g - Ht : 45 % - Réticulocytes : 1 % - G.B. 9.400 - PN : 77 % - PE : 2 % - L : 25 % - Plaquettes : 250 000 - Le myélogramme est normal comportant 4 % de lymphocytes. Une biopsie médullaire montre une moelle de richesse normale, un petit flot lymphoïde.

EXAMEN IMMUNO-HEMATOLOGIQUE : P.T. : 83 g, gamma-globuline : 22 g sur l'électrophorèse papier qui ne révèle aucun pic anormal, l'immuno-électrophorèse montre l'existence d'une augmentation modérée des Ig G et de l'Ig A alors que le taux de l'Ig M semble normal. L'ultra-centrifugation analytique de sérum montre 15 % de constituants 7S et 1,5 % de constituants 19S.

Il existe une cryoglobulinémie Ig M - Ig G. Son taux est de 280 gammas par ml, sa température maximale de précipitation est de 17°.

EXAMEN IMMUNOLOGIQUE : Test au Latex : entre 1/200 et 1/2 000 -
Waller-Rose : négatif - Anticorps anti-nucléaires : négatifs en immunofluorescence.
Test de Coombs : négatif - Taux du complément : normal.

FONCTION RENALE : Urée sanguine : 30 cg par litre - absence de protéinurie -
HLM normaux - Clearance de la créatinine : 73 ml par minute.

EXPLORATIONS DIVERSES : Etude de l'hémostase normale. Fonction hépatique normale en dehors d'une très minime élévation des phosphatases alcalines à 11 unités. Recherche d'une amylose (biopsie rectale) négative. Radiographie squelettique, radiographie thoracique : normales. Fond d'oeil normal. Test de Schirmer : normal.

CONCLUSION : Apparition simultanée d'un déficit neurologique périphérique tronculaire et d'un purpura vasculaire avec cryoglobulinémie, aucun signe en faveur d'une maladie auto-immune ou d'une maladie lymphoïde.

Evolution régressive sans traitement. Examen normal en février 1971. Persistance de la cryoglobuline.

OBSERVATION N° 73 -

Madame TEY ..., née en 1923.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En 1964 apparaît un purpura des membres inférieurs, essentiellement le soir, favorisé par l'orthostatisme. Il est accompagné de douleurs dans les mollets, d'un discret oedème des chevilles. La première crise dure environ 15 jours.

En 1965, apparaît une nouvelle poussée, puis de 1965 à 1970, les poussées purpuriques vont se rapprocher.

En 1967, les constantes biologiques usuelles sont normales : VS : 27 à la première heure, hémogramme normal. Cependant, une biopsie cutanée montre une image d'angéite "allergique". De 1967 à 1970, les poussées de purpura seront plus fréquentes, accompagnées d'un oedème bi-malléolaire prédominant le soir et de douleurs disparaissant au repos.

En 1968, réapparition d'une sensation de froid et d'engourdissement des orteils, d'un syndrome de Raynaud de l'index droit ; une cryoglobuline est pour la première fois notée. A cette date, l'aspect clinique est celui d'un trisymptôme de Gougeraud ; le test du Latex est fortement positif.

Les différents traitements prescrits sont : traitement corticoïde qui n'obtient aucune amélioration, traitement par la Pénicilline pendant un mois interrompu en raison d'une éruption urticarienne fébrile, enfin un traitement par l'Imurel débuté en octobre 1969. L'efficacité de ces traitements est en général assez difficile à juger.

Madame T ... est hospitalisée en octobre 1970 dans le service du Professeur Jean BERNARD : on note les séquelles pigmentées d'éléments purpuriques au niveau des deux jambes. L'examen clinique est normal, en particulier, il n'existe ni ganglions superficiels, ni hépato-splénomégalie. L'examen neurologique est normal.

EXAMENS HEMATOLOGIQUES : G.R. : 3.300.000 - Hb : 9 g - Ht : 33 % - Réticulocytes : 50.000 - G.B. : 5.800 dont PN : 52 % - L : 41 % - Plaquettes : 210 000. Le myélogramme est riche, comportant 5 lymphocytes et 2 plasmocytes. La biopsie médullaire met en évidence une prolifération lymphoïde nodulaire. Pas de lymphographie.

EXAMENS IMMUNO-CHIMIQUES : P.T. : 66 g dont 19 g de gamma-globuline sur l'électrophorèse papier. L'immuno-électrophorèse montre une augmentation modérée des IgG et très discrète de l'IgA et de l'IgM. Il existe une cryoglobulinémie mixte IgM - IgG au taux de 1 mg/ml.

EXAMENS IMMUNOLOGIQUES : Test du Latex : positif au 1/2 000 - Test de Waaler-Rose : positif au 1/20e - Test de Coombs : négatif - Absence d'anticorps anti-nucléaires recherchés en immunofluorescence.

FONCTION RENALE : Elle est normale : Urée sanguine : 30 cg/l - Créatinine sérique : 30 mg/l - Absence de protéinurie, il n'existe pas d'hématurie microscopique.

EXPLORATION DIVERSE : Radiographies squelettiques, fond d'oeil, recherche d'un syndrome de Sjögren sont négatifs.

CONCLUSION : Hémopathie lymphoïde avec cryoglobulinémie mixte IgM - IgG.

CONCLUSION

La confrontation de l'étude clinique et biologique de 73 observations de cryoglobulinémies permet de dégager certaines corrélations dont les conséquences pronostiques et thérapeutiques sont importantes.

1 - L'étude immuno-chimique du cryoprécipité souligne la fréquence des cryoglobulinémies mixtes I.g.M-I.g.G qui représentent 75 % des cryoglobulines analysées. Dans la moitié environ de ces cryoglobulinémies mixtes, l'anticorps anti-I.g.G (I.g.M le plus souvent, exceptionnellement I.g.G ou I.g.A) est monoclonal. La relative fréquence de cette activité anti-I.g.G des immunoglobulines monoclonales est encore mal comprise.

Dans 25 % des observations, le cryoprécipité comporte uniquement une immunoglobuline monoclonale : I.g.G ; I.g.A ; protéine Bence-Jones ou I.g.M.

Le mécanisme intime de la cryoprécipitation est encore très mal connu mais l'on peut avec certitude affirmer qu'il s'agit parfois de complexes immuns (I.g.M-I.g.G ; I.g.G monoclonale anti-I.g.G), ailleurs d'un mécanisme physico-chimique (en particulier dans les rares observations de cryoglobuline I.g.G cristallisable ou de protéine de Bence-Jones).

2 - La corrélation entre les signes secondaires à la cryoglobuline et son type immuno-chimique est la plus évidente : les symptômes graves, cutanés et vaso-moteurs en particulier ne s'observent que lorsque le taux de la cryoglobuline est élevé, ils sont fréquents dans les cryoglobulines de type I (cryoglobulines monoclonales I.g.G ou I.g.A), plus rares dans les cryoglobulines de type II (cryoglobuline I.g.M pure) ou III (cryoglobuline mixte avec anticorps monoclonal).

L'aspect habituel des cryoglobulinémies mixtes de type IV (I.g.M-I.g.G dont le taux est minime et où l'anticorps I.g.M apparaît polyclonal) est celui d'un purpura vasculaire chronique souvent accompagné d'arthralgies et de douleurs des membres inférieurs.

Quel que soit le type immuno-chimique de la cryoglobuline ou sa concentration, l'apparition d'une atteinte rénale glomérulaire est toujours redoutable. Cette complication est fréquente (15 observations, soit 20 % des cas) et grave, responsable dans 5 cas du décès du malade.

La physiopathologie de ces symptômes reste très discutable : il est logique d'opposer les dépôts intra-vasculaires des cryoglobulines monoclonales (Type I ou II) ou de certaines cryoglobulines mixtes de taux élevé à anticorps monoclonal (type III) aux lésions inflammatoires provoquées par la circulation de complexes immuns des cryoglobulines mixtes de type III et IV. Cependant, il n'existe pas de corrélations absolues entre le type immuno-chimique de la cryoglobuline et les lésions observées.

3 - Dans 53 observations, il existe une affection associée

- Une hémopathie maligne lymphocytaire ou plasmocytaire est plus fréquente dans les cryoglobulines de types I, II, III comportant une immunoglobuline monoclonale. A cet égard, les cryoglobulines monoclonales apparaissent comme un témoin précieux d'une prolifération lymphocytaire ou plasmocytaire comme par exemple la maladie des agglutinines froides.
- Lorsque l'affection associée est une maladie auto-immune, un syndrome de Sjögren est fréquent. La cryoglobuline est alors mixte, souvent polyclonale de type IV. Les symptômes observés, intriqués avec ceux de l'affection associée, sont parfois d'interprétation difficile.

4 - La présence d'une cryoglobuline incite donc à proposer un traitement actif de l'affection associée dont l'efficacité à long terme ne peut actuellement être établie. Il vise surtout à prévenir les complications rénales ou neurologiques.

Par contre, la symptomatologie immédiatement grave, fréquente au cours des cryoglobulinémies monoclonales est en général rapidement améliorée par un traitement associant plasmaphérèse et chimiothérapie.

5 - Est-il enfin possible de décrire une maladie autonome répondant au cadre des cryoglobulinémies idiopathiques, isolée pour la première fois par MELTZER ? Certes avec un recul moyen de 7 années, dans 18 observations, la cryoglobuline reste "idiopathique". Cependant la cryoglobuline est rarement une anomalie auto-immune isolée et de nombreuses observations soulignent la survenue, plusieurs années après les premiers symptômes liés à la cryoglobuline, d'une affection auto-immune (syndrome de Sjögren en particulier) ou d'une hémopathie lymphoïde.

Vu, le Président de Thèse
Professeur Jean BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABADI I., KORNGOLD L., FREYBERG R. -
Monoclonal immunoglobulins in rheumatoid arthritis
(Abstract) - Arth. Rheum. 1968, 11, 90.
- 2 - ALLEGRA F. -
Zwei Krankheitsfälle mit Cryoglobulinämie
Arch. Klin. Exp. Derm. 1962, 217, 363.
- 3 - ALLEN J.L. -
Studies on two components in cryoprecipitation (Abstract).
Fed. Proc., 1966, 25, 726.
- 4 - ALLEN J.C., KUNKEL H.G. -
Hidden rheumatoid factors with specificity for native gamma
globulin.
Arth. Rheum. 1966, 9, 758.
- 5 - ABRUZZO J.L., HEIMER R., MARTINEZ J. -
Hyperviscosity syndrome with polymerization of IgG in poly-
myositis with polyarteritis.
Arth. Rheum. 1968, 11, 461.
- 6 - ALARCON SEGOVIA D., BROWN A. -
Classification and etiologic aspects of necrotizing angitides.
Mayo Clin. Proc., 1964, 39, 205.
- 7 - ALPER C.A. -
Cryoglobulinuria : studies of a cryo-Bence-Jones protein.
Acta Med. Scand., 1966, Suppl. 445, 200.
- 8 - ARGANI I., KIPKIE G.F. -
Macroglobulinemic nephropathy ; acute renal failure in
macroglobulinemia of Waldenström.
Am. J. Med. 1964, 36, 151.

9 - ASHMAN R.F., METZGER H. -

A Waldenström macroglobulin which specifically binds nitro-phenyl determination.

J. Biol. Chem., 1969, 244, 3405-3414.

10 - ASHMAN R.F., KAPLAN A.P., METZGER H. -

Conformational stability on ligand binding in a Waldenström macroglobulin.

Arth. Rheum., 1969, 12, 655.

11 - ATTWOOD, POSER C. -

Neurologic complication of Sjögren's syndrome.

Neurology, 1961, 11, 1034.

12 - AUGENER W., GREY H.M. -

Mechanism of heat aggregation of gamma G immunoglobulins.

Arth. Rheum., 1969, 12, 655.

13 - AUSCHER C., GUINAND S. -

Etude d'une Béta 2 A globuline cryoprécipitable.

Clin. Chim. Acta, 1964, 9, 40.

14 - BAGRATUNI L. -

Incidence of cryoglobulinemia as determined by a turbidimetric method.

J. Clin. Pathol., 1962, 15, 569.

15 - BALAZS V., FROHLICH M. -

Antiheavy chain activity of the monoclonal (paraprotein) cryoglobulins with rheumatoid effect.

Am. J. Med. Sci., 1966, 252, 668.

16 - BALAZS V., FROHLICH M., CSATI M. -

"Rheumatoid factor" like properties of isolated cryoglobulins.

Am. J. Med. Sci., 1963, 245, 206.

17 - BALAZS V., FROHLICH M. -

Anticomplementary effect of cryoglobulinemic sera and isolated cryoglobulins.

Am. J. Med. Sci., 1966, 251, 51.

18 - BALAZS V., FROHLICH M. -

Antibody activity of normal and pathological gamma globulin fractions of sera containing rheumatoid factor cryoglobulin.

Am. J. Med. Sci., 1969, 257, 294.

19 - BALDWIN D.S., McCLUSKEY R.T. -

Renal involvement in systemic lupus erythematosus, periarteritis nodosa, scleroderma and cryoglobulinemia.
Structural basis of renal disease ed. by LOVELL & BAKER, 1968, p. 428.

20 - BALL J. -

Rheumatoid arthritis and periarteritis nodosa.
Ann. Rheum. Dis., 1954, 13, 277.

21 - BARNETT E.V., GOLDBERG L.S., TISHKIFF G.H. -

An unusual cryoglobulin with antinuclear antibody and rheumatoid factor activities.
Arth. Rheum., 1966, 9, 489.

22 - BARBARO J.F. -

Release of histamine from rabbit platelets by antigen-antibody precipitates.
J. Immunol., 1961, 86, 369.

23 - BARNETT E.V. -

Cryoglobulinemia and disease.
Ann. Int. Med., 1970, 73, 95.

24 - BARR D.P., READER G.G., WHEELER C.H. -

Cryoglobulinemia : report of two cases with discussion of clinical manifestations.
Ann. Int. Med., 1950, 32, 6.

25 - BARR D.P., ENGLE R.L., RUSS E.M. -

Cryoglobulinemia : a case report.
Ann. Int. Med., 1957, 47, 1225.

26 - BASCH A. -

A propos de 42 observations de macroglobulinémie de Waldenström.
Thèse Paris 1966, 167 p.

27 - BASTIN R., PETROVER M., SELIGMANN M., DANON F., WAJCNER G. et LEGRAIN M. -

Insuffisance rénale aiguë mortelle compliquant une maladie de Waldenström avec cryoglobulinémie.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1967, 118, 259.

28 - BAUGHMAN R.D., SOMMER R.G. -

Essential cryoglobulinemia presenting as factitial ulceration.
Arch. Derm., 1966, 94, 725.

29 - BAUM J., ZIFF M. -

Decreased 19S antibody response to bacterial antigens in
systemic lupus erythematosus.
J. Clin. Inv., 1969, 48, 758.

30 - BAUM J., STASTNY P., ZIFF M. -

Effects of the rheumatoid factor and antigen-antibody com-
plexes on the vessels of the rat mesentery.
J. Immun. 1964, 93, 985.

31 - BEN-ISHAY D., FREUND M., GROEN J.J. -

A case of auto-immune hemolytic anemia with circulating
cold agglutinins presenting for many years as "hypersplenism"
and terminating in leukemia.
Blood, 1963, 22, 100.

32 - BENNER E.J., GOURLEY R.T., COOPER R.A., BENSO J.A. -

Chronic active hepatitis with lupus nephritis.
Ann. Int. Med., 1968, 68, 405.

33 - BERGOEND H., HEID E. -

Manifestations cutanées d'une cryoglobulinémie d'origine
cirrhotique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1968, 75, 663.

34 - BERGOT J., CHARMOT G., DEPUX R., ORIO J., RAVISSE P.,
REYNAUD R., VARGUES R. -

Recherches cliniques sur les gammaglobulines.
Path. Biol., 1958, 6, 1883.

35 - BERNARD J., INCERMAN S., ZARA M., CHRISTOL D. -

La dysglobulinémie maligne hémorragipare.
Rev. Hémat., 1952, 7, 264.

37 - BEVANS M., NORDELL J., DEMARTINI F., RAGAN C. -

The systemic lesions of malignant rheumatoid arthritis.
Am. J. Med., 1954, 16, 197.

38 - BIRÓ I. -

The occurrence of cryoglobulinemia and macrocryogel globu-
linemia in brothers.
Orv. Hetil, 1962, 103, 1709

- 39 - BLAJCHMAN M.A., DACIE J.V., HOBBS J.R., PETTIT J.E.,
WORRLEDGE S.M. -
Immunoglobulins in warm type auto-immune hemolytic anemia.
Lancet, 1969, II, 340.
- 40 - BLANKENHORN M.A., KNOWLES H.C. -
Periarteritis nodosa recognition and clinical symptoms.
Ann. Int. Med., 1954, 41, 887.
- 41 - BLOCH K.J., BUCHANAN W.W., WOHL M.J., BUNIM J.J. -
Sjögren's syndrome : a clinical pathological and serological
study of 62 cases.
Medicine, 1965, 44, 187.
- 42 - BLOCH K.J., WOHL M.J., SHIP I.I., OGLESBY R.B.,
BUNIM J.J. -
Sjögren's syndrome : serologic reactions in patients with
Sjögren's syndrome with and without rheumatoid arthritis.
Arth. Rheum. 1960, 3, 287.
- 43 - BLOCH H.S., PRASAD A., ANASTASI A., BRIGGS D.R. -
Serum protein changes in Waldenström's macroglobulinemia
during administration of a low molecular weight thiol (peni-
cillamine).
J. Lab. Clin. Med., 1960, 56, 2.
- 44 - BLUESTONE R., GOLDBERG L.S., CRACCHIOLO III A. et
Coll. -
Detection and characterization of DNA in mixed cryoglobu-
lins.
Intern. Arch. All., 1970, 39, 16.
- 45 - BOBRZECKA K., KONIECZNY L., ZAK Z. -
Some properties of cryoglobulins.
Clin. Chim. Acta, 1967, 18, 117.
- 46 - BOHROD M.G. -
Plasmacytosis and cryoglobulinemia in cancer.
JAMA, 1957.
- 47 - BOMBARDIERI S., CHRISTIAN C.L. -
Studies of solubles complexes.
Arthr. Rheum., 1969, 12, 658.

- 48 - BOUCHIER I.A., RHODES K., SCHERLOCK S. -
Serological abnormalities in patients with liver disease.
Brit. Med. J., 1964, 1, 592.
- 49 - BOUDIN G., BARBIZET J., DALLOZ J.C. -
Cryoglobulinémie et lymphoréticulosarcome.
Presse Méd., 1959, 67, 594.
- 50 - BRAUMAN J., GREGOIRE F., LAMBER P.P., KLEYNJENS Fr., DAMS P. -
Un cas de myélome avec cryoglobulinémie. Etude cutanée, clinique et physiologique.
Acta Clin. Belg., 1953, 8, 333.
- 51 - BROWN J.C., EPSTEIN W.V. -
The specificity of inhibition of antibody producing cells by human rheumatoid factors (Abstract)
Arth. Rheum., 1968, 11, 96.
- 52 - BRUN F., RACOUCHOT J., HEWITT J. -
Cryoglobulinémie dans un cas de capillarite avec purpura nécrotique.
Bill. Soc. Fr. Derm. Syph., 1962, 69, 160.
- 53 - BUCHANAN J.G., SCOTT P., Mc LACHLAN E.M., SMITH F., RICHMOND D.E., NORTH J.D. -
A chromosome translocation in association with periarteritis nodosa and cryoglobulinemia.
Amer. J. Med., 1967, 42, 1003.
- 54 - BUCKLEY C.E., NAGAZA M. -
Immunologic alterations in lymphocytes, complement and immuno-globulins in sarcoid.
Clin. Res., 1965, 73, 285.
- 55 - BUNIM J.J. -
The frequent occurrence of hypergammaglobulinemia and multiple tissue antibodies in Sjögren's syndrome.
Ann. New York Acad. Sci., 1965, 124, 852.
- 56 - BUNIM J.J. -
A broader spectrum of Sjögren's syndrome and its pathogenic implications.
Ann. Rheum. Dis., 1961, 20, 1.

57 - BUTLER D.B., PALMER -

Cryoglobulinaemia in polyarteritis nodosa.
Can. Med. Ass., 1955, 72, 686.

58 - BYWATERS E.G., SCOTT J.T. -

The natural history of vascular lesions in rheumatoid arthritis.
J. Chron. Dis., 1963, 16, 905.

59 - Clinicopathologic Conference -

A case of rheumatoid arthritis with polyneuritis.
Brit. Med. J., 1966, 1, 1027.

60 - CAMMARATA R.T., RODNAN G.P., JENSEN W.N. -

Systemic rheumatic disease and malignant lymphoma.
Arch. Intern. Med., 1963, 111, 330.

61 - CAPERTON E.M., WILLIAMS R.C. -

In vivo study of IgM rheumatoid factors from mixed cryoglobulins.
J. Lab. Clin. Med. 1969, 74, 239.

62 - CAPRA J.D., DOWLING P., COOK S., KUNKEL H.G. -

An incomplete cold reactive γ G antibody with a specificity in infections mononucleosis.
Vox Sang., 1969, 16, 10.

63 - CAPRA J.D., KUNKEL H.G. -

Aggregation of γ G 3 proteins : relevance to the hyperviscosity syndrome.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 616.

64 - CAPRA J.D., WINCHESTER R.J., KUNKEL H.G. -

Cold reactive rheumatoid factors in infectious mononucleosis and other diseases.
Arth. Rheum., 1969, 12, 67.

65 - CAPRA J.D., WINCHESTER R.J., KUNKEL H.G. -

Hypergammaglobulinemic purpura. Studies on the unusual antiglobulins characteristic of the sera of these patients.
Medicine, 1971, à paraître.

66 - CAPRA J.D., WERTHEIMER D., YOUNT W.J., KUNKEL H.G. -

Monoclonal γ G anti γ globulins in hypergamma globulinemic purpura.
(Abstract) Clin. Res. 1969, 17, 351.

- 67 - CARR R.D., HEISEL E.B. -

Purpura hyperglobulinemia.
Arch. Derm., 1966, 94, 536.

- 68 - CARTER B.G., HARRIS T.N. -

Non precipitating rabbit antibody to haptens : purification and properties.
Immunology, 1967, 12, 75.

- 69 - CHARMOT G., REYNAUD R., BERGOT J. -

Cryoglobulinaemia and cold agglutinins in painful crises of sickle cell anemia.
Lancet 1963, 2, 540.

- 70 - CHARMOT G., ANDRE L. -

Les cryoglobulinémies.
Rev. Fr. Et. Clin. & Biol., 1959, IV, 1060.

- 71 - CHAVIN S.I., FRANKLIN E.C. -

Studies on antigen binding activity of macroglobulin antibody subunits and their enzymatic fragments.
J. Biol. Ch., 1969, 244, 1345.

- 72 - CHRISTENSON W.N., DACIE J.V. -

Serum proteins in acquired haemolytic anaemia (auto-antibody type).
Brit. J. of Haemat. 1957, 3, 153.

- 73 - CHRISTIAN C.L., HATFIELD W.B., CHASE P.H. -

Systemic lupus erythematosus : cryoprecipitation of sera.
J. Clin. Inv., 1963, 43, 828.

- 74 - CLAUVEL J.P. -

Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline pathologique IgG ou IgA en l'absence de maladie de Kahler.
Thèse Paris, 1968, 139 p.

- 75 - CLAUVEL J.P., DANON F., BROUET J.C., SELIGMANN M. -

Clinical and immunological study of 50 cases of cryoglobulinemia.
XIII Int. Congress of Haematology (Abstracts) 1970 (Munich) 354.

76 - COCHRANE C.G., HAWKINS D. -

Studies of circulating immune complexes. Factors governing the ability of circulating complexes to localize in blood vessel.

J. Exp. Med., 1968, 127, 137.

77 - COLTMAN C.A., COSTANZI J.J., DONALDSON V.H. -

Participation of C'1q and C'1r and C'1s in the activation of complement by a monoclonal IgG cryoglobulin.

J. Lab. Clin. Med., 1969 (Abstract) 74, 864.

78 - COOPER A.G. -

Hemmagglutinating 7S subunits of 19S cold agglutinins. Science 1967, 157, 933.

79 - COSTANZI J.J., COLTMAN C.A., DONALDSON V.H. -

Activation of complement by a monoclonal cryoglobulin associated with cold urticaria.

J. Lab. Clin. Med., 1969, 74, 902.

80 - COSTANZI J.J., COLTMAN C.A. -

Kappa chain cold precipitable immunoglobulin IgG associated with cold urticaria.

Clin. Exp. I., 1967, 2, 167.

81 - COSTANZI J.J., COLTMAN C.A., CLARK D.A., TENNENBAUM J.I., CRISCUOLO D. -

Cryoglobulinaemia associated with a macroglobulin.

Am. J. Med. 1965, 39, 163.

82 - CROIZAT P., REVOL L., CREYSSEL R. & Coll. -

A propos de 7 observations de cryoglobulinémie.

Lyon Méd., 1959, 91, 155.

83 - CUMMINGS N.A. -

Studies on cryoglobulin : structural alterations at decreased temperature.

(Abstract) Arth. Rheum. 1969, 12, 661.

84 - CUGUDDA E. -

Plasmocitoma con crioglobulinemia e thrombose arteriose e venose multiple.

Minerva Med. 1952, 43, 205.

- 85 - CURTAIN C.C., BAUMGARTEN A., PYE J. -
 Coprecipitation of some cryomacroglobulins and their fragments.
 Arch. Biochem. Biophys. 1965, 112, 37.
- 86 - DAVIE J.M., OSTERLAND C.K., MILLER E.J., KRAUSE R.M. -
 Immune cryoglobulins in rabbit antistreptococcal antiserum.
 J. of Immun., 1968, 100, 814.
- 87 - DENKO C.W., BERGENSTAL D.M. -
 The sicca syndrome (Sjögren syndrome).
 Arch. Int. Med., 1960, 105, 849.
- 88 - DEUTSH H.F. -
 Solubilization of cryoglobulins by subunits of antibody type proteins.
 Feder. Proceed 1967, 26, 340 Astr. n° 474.
- 89 - DEUTSH H.F. -
 Properties and modifications of a cryomacroglobulin possessing cold agglutinin activity.
 Biopolymers. 1969, 7, 21.
- 90 - DIXON F.D., FELDMAN J.D., VAZQUEZ J.J. -
 Experimental glomerulonephritis.
 J. Exp. Med., 1961, 113, 899.
- 91 - DIXON F.D. -
 The pathogenesis of glomerulonephritis.
 Am. J. Med., 1968, 44, 493.
- 92 - DIXON F.D. -
 Role of antigene antibody complexes.
 Harvey Lecture 1962, 58, 21.
- 93 - DONIACH D., ROITT I.M., TAYLOR K.B. -
 Auto-immunity in pernicious anemia and thyroiditis ; a familial study.
 Ann. N.Y. Acad. Sc., 1965, 124, 605.
- 94 - DREYFUS B. -
 Rôle probable d'un facteur héréditaire dans le déterminisme de certaines anémies hémolytiques par auto-anticorps.
 Nouv. Rev. Fr. Hemat., 1964, IV, 669.

95 - DUPERRAT B. -

Manifestations cutanées de la cryoglobuline.
Arch. Belg. Derm. Syph., 1957, 13, 310.

96 - DUPUY R. -

Cirrhose éthylique compensée, purpura inflammatoire et cryoglobulinémie, lymphosarcome.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1967, 56, 961.

97 - ELLIS H.A., STANWORTH R. -

Physico-chemical and immunological observations on the abnormal proteins in 3 patients with cryoglobulinaemia.
J. Clin. Path. 1961, 14, 179.

98 - ELLIS H.A. -

The cutaneous manifestations of cryoglobulinaemia.
Arch. Derm., 1964, 89, 690.

99 - FAHEY J.L., SCHWAB P.J. -

The prevention of cryoglobulin by cold.
Clin. Res., 1959, 7, 217.

100 - FALLS W.F., STACY W.K., BRIDI G.C., STILL W.J.C.,
RANDALL R.E. -

Nephropathy of monoclonal gammopathy.
(Abstract) 1969 3rd Annual meeting of Am. Soc. Neph.

101 - FARMER R.G., COOPER T., PASCUZZI L.A. -

Cryoglobulinemia : report of 12 cases with bone marrow findings.
Arch. Int. Med., 1960, 106, 483.

102 - FEIZI T., GITLIN N. -

Immune complex disease of the kidney associated with chronic hepatitis and cryoglobulinemia.
Lancet 1969, 2, 873.

103 - FELDACKER M., PENY H.O., STEINER D.G. -

Dermatologic manifestations and cryoglobulinemia.
Arch. Derm. 1956, 73, 325.

104 - FIALKOW P.J., FUDENBERG H.H., EPSTEIN W.V. -

"Acquired" antibody hemolytic anemia and familial aberrations in gammaglobulins.
Am. J. Med., 1964, 36, 188.

- 105 - FINKELSTEIN A.E., WOERNER T.E., SMITH J.C., BAYLES B.,
LEVINE H.D. -

Abnormal globulins in myocardial infarction.
Am. J. Med., 1963, 35, 163.

- 106 - FIRKIN B.G. -

Essential cryoglobulinemia.
Am. J. Med., 1958, 24, 974.

- 107 - FONGI E.G., TEDESCHI A.M. - RIZZOLI E. -

Syndroma de Sjögren y periarteritis nodosa.
Rev. As. Med. Argent., 1962, 76, 127.

- 108 - FORDHAM C.C., EPSTEIN F.H., HUFFINES W.D., HARRING-
TON J.T. -

Polyarteritis and acute post streptococcal glomerulonephritis.
Ann. Int. Med., 1964, 61, 89.

- 109 - FRANKLIN E.C., FUDENBERG H.H. -

The heterogeneity of rheumatoid factor and the genetic control
of the polypeptide chains of gammaglobulins.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1965, 124, 873.

- 110 - FRANKLIN E.C., FUDENBERG H.H. -

Rheumatoid factors and the etiology of rheumatoid arthritis.

- 111 - FUDENBERG H.H. -

Immunologic deficiency, auto-immune disease and lymphoma :
observations, implications and speculations.
Arth. Rheum., 1966, 9, 464.

- 112 - GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P. -

Névrites dysglobulinémiques.
Press. Méd., 1962, 70, 111.

- 113 - GARCIN R., RONDOT P., GRUPPER CH. -

Cryoglobulinémie et périartérite noueuse à manifestations mul-
tinévritiques.
Rev. Neurol., 1960, 103, 589.

- 114 - GARCIN R., MALLARME J., RONDOT P. -

Cryoglobulinémie et névrite multiple des membres inférieurs.
Rev. Neurol., 1957, 97, 142.

115 - GISLER R., PILLOT J. -

Activité anticardiolipide liée à un complexe macroglobuline
de Waldenström IgG cryoprécipitant.
Immunochemistry, 1968, 5, 543.

117 - GLYNN L.E., HOLBOROW E.J. -

Auto-immunity and disease.
Oxford, Blackwell. 1965.

118 - GOLDBERG L.S., BARNETT E.V. -

Mixed γ G- γ M cold agglutinin.
J. of Immun., 1967, 99, 803.

119 - GOLDBERG L.S., BARNETT E.V. -

Essential cryoglobulinaemia.
Arch. Int. Med. 1970, 125, 145.

120 - GOLDE D., EPSTEIN W. -

Mixed cryoglobulins and glomerulonephritis.
Ann. Int. Med., 1968, 69, 1221.

121 - GORDON C.E. -

Thrombo-embolic pulmonary vascular sclerosis.
Arch. Int. Med., 1952, 89, 41.

122 - GORIN N, JACOTOT B., BUXTORF J.C., BEAUMONT J.L. -

Syndrome ischiémique artériel associé à une cryoprécipitation
plasmatique et à une porphyrie cutanée de l'adulte.
Press. Méd., 1970, 78, 1111.

123 - GOTOFF S.P., ISAACS E.W., MUEHRCKE R.C., SMITH R.D. -

Serum beta₁C globulin in glomerulonephritis and systemic
lupus erythematosus.
Ann. Intern. Med., 1969, 71, 327.

124 - GREY H.M., KOHLER P.F., TERRY W.D., FRANKLIN E.C. -

Human monoclonal γ G cryoglobulins with anti-globulin acti-
vity.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 1875.

125 - GRIFFITH, GILCHRIST -

Cryoglobulinemia in alcoholic cirrhosis.
Lancet, 1953, 1882.

126 - GRUBB R., KRONWALL G., MAITENSSON L. -

Some aspects of the relations between rheumatoid arthritis antigammaglobulin factors and the polymorphism of human gammaglobulin.

Ann. N.Y. Acad. Sc., 1965, 124, 865.

127 - GRUPE W.E. -

IgG beta 1 C cryoglobulins in acute glomerulonephritis.

Pediatrics, 1968, 42, 474.

128 - GRUPPER C. -

Syndrome de Gougerot Sjögren, livédo réticulé des membres, sérologies lupique et rhumatismale positives, cryoglobulinémie.

Bull. Soc. Fr. Derm., 1967, 74, 710.

129 - GUINAND S. -

Sur la solubilité anormale de certaines globulines du sérum.

C.R. Acad. Sci. 1963, 256, 4294.

130 - HALL R., SAXENA K.M., ORVEN S.G. -

A study of the parents of patients with Hashimoto's disease.

Lancet, 1962, 2, 1291.

131 - HAMMER D.K., DIXON F.J. -

Experimental glomerulonephritis. II. Immunologic events in the pathogenesis of nephrotoxic serum nephritis in the rat.

J. Exp. Med., 1963, 117, 1019.

132 - HANAUER L.B., CHRISTIAN C.L. -

Studies of cryoproteins in systemic lupus erythematosus.

J. Clin. Invest., 1967, 46, 400.

133 - HANSEN P.F., FABER M. -

Raynaud's syndrome originating from reversible precipitation of proteins.

Acta Med. Scand., 1947, 129, 81.

134 - HARVIER P., DELBARRE F., TURIAT J. -

Purpura hémorragique, syndrome de Raynaud, cryoprotéinémie.

Press. Med., 1955, 61, 1849.

135 - HEATON J.M. -

Sjögren syndrome and systemic lupus erythematosus.

Brit. Med. J., 1959, 1, 466.

- 136 - HELLER P., YAKEULIS V., GLICK M.L., KRASNOW S.E. -
Phagocytosis of cryoglobulin observations on crystal-inclusion cells.
Am. J. Med. Sci., 1958, 236, 208.
- 137 - HEYMAN W., HACKELD B., HARWOOD S., WILSON S.G., HUNTER J.L. -
Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspension.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1959, 100, 660.
- 138 - HORLER A.R., THOMPSON M. -
The pleuro and pulmonary complications of rheumatoid arthritis.
Ann. Inter. Med., 1959, 51, 1179.
- 139 - HOUBA V., BROWN K.N., ALLISON A.C. -
Heterophile antibodies, IgM-antiglobulins and immunoglobulins in experimental trypanosomiasis.
Clin. Exp. Immun., 1969, 4, 113.
- 140 - HOUSER D.D., ARBESMAN C.E., ITO K., WICHER K. -
Cold urticaria immunologic studies.
Am. J. Med. 1970, 49, 23.
- 141 - HUTCHINSON J.H., HOWELL R.A. -
Cryoglobulinemia and digital gangrene.
Ann. Intern. Med., 1953, 39, 350.
- 143 - ISHIZAKA T., ISHIZAKA K. -
Biological activities of aggregated gammaglobulin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1959, 101, 845.
- 144 - JANUS, DRAKE -
Cryoglobulin in coronary heart disease.
New Engl. J. Med., 1953, 249, 601.
- 145 - JAYSON M.W., DONIACH D., BENHAMOU-GLUNN N., ROITT I.M., EL KABIR D.J. -
Thyrotoxicosis and Hashimoto goitre in a pair of monozygotic twins with serums LATS.
Lancet, 1967, II, 15.

146 - JOHNSON J.S., WALDMANN T.A. -

Accelerated catabolism of IgG secondary to its interaction with auto reactive monoclonal IgM.
Fed. Proc., 1969, 28, 501 (Abstrat n° 1351).

147 - JOHNSON J.S., WALDMANN T.A., TALAL N. -

Sjögren syndrome, monoclonal macroglobulinemia and accelerated IgG catabolism.
Arth. Rheum., 1967, 10, 287. (Abstrat).

148 - KALTREIDER H.B., TALAL N. -

The neuropathy of Sjögren's syndrome.
Ann. Intern. Med., 1969, 470, 751.

149 - KAPLAN N.G., KAPLAN K.C. -

Monoclonal gammopathy glomerulonephritis and the nephrotic syndrome.
Arch. Int. Med., 1969, 74, 239.

150 - KAPLAN M.E., TAN E.H. -

Antinuclear antibodies in infections mononucleosis.
Lancet 1968, I, 561.

151 - KAUPMIER R.H., SHAPIRO J.L. -

Diffuse and sometimes recurrent cause of diffuse arteritis.
Arch. Int. Med. 1953, 92, 856.

152 - KING J.S. -

Treatment of cystinuria with a mercapto propionylglycine.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1968, 129, 927.

153 - KLEIN F., VAN ROOD H., VAN FURTH I., RADEMA H. -

IgG IgM cryoglobulinaemia with IgM paraprotein component.
Clin. Exp. Immun. 1968, 3, 703.

154 - KLEINKNECHT D. -

Manifestations rénales de la périartérite noueuse.
Thèse Paris, 1968.

155 - KNIKER W.T., COCHRANE C.G. -

The localization of circulating immune complexes in experimental serum sickness.
J. Exp. Med., 1968, 127, 119.

156 - KOFFLER D., SCHUR P.H., KUNKEL H.G. -

Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus.
J. Exp. Med., 1967, 126, 607.

157 - KOLER R.D., RIGAS D.A. -

Study of a cryoglobulin. Effect of organic amines on its cold precipitability.
Clin. Res., 1959, 7, 218.

158 - KOLER R.D., RIGAS D.A., SEAMAN A.J., PIROFSKY B, SWANK R.L. -

Cryoglobulinemia, rationale of treatment of a case based on unusual properties of the cryoprotein.
Am. J. Med., 1960, 29, 857.

159 - KRITZMAN J., LISS M. -

Study of chemically modified Bence-Jones protein.
Blood, 1967, 30, 872.

160 - KUNKEL H.G., MULLER-EBERHARD H.J., FUDENBERG H.H., TOMASI T.B. -

Gammaglobulin complexes in rheumatoid arthritis and certain other conditions.
J. Clin. Invest. 1961, 40, 117.

161 - KUSHNER I. -

Monoclonal γ M rheumatoid factor in a mixed γ M- γ G cryoglobulin.
Arth. Rheum., 1966, 9, 862.

162 - KUSKE H. -

Purpura lichenotïde et nécrotique avec macroglobulinémie et cryoglobulinémie.
Bull. Soc. Fr. Derm. (suppl.) 1968, 75, 444.

163 - LAMOTTE M., SEGRESTAA J.M., ROUSSELET F., VILDE J.L. -

Purpura dysglobulinémique au cours d'une polyarthrite rhumatoïde sévère.
Sem. Hôp., 1965, 41, 2360.

165 - LARÇAN A., RAHBER G., STREIFF F. -

Manifestations rénales de la macroglobulinémie de Waldenström.
J. Ur. Neph., 1962, 68, 57.

166 - LARSSON S.O. -

Myeloma and pernicious anemia.
Acta Med. Scand., 1962, 172, 195.

167 - LARSSON S.O., LEONHARDT T. -

Hereditary hypergammaglobulinemia and systemic lupus erythematosus.
Acta Med. Scand., 1959, 165, 371.

168 - LASSUS A. -

Development of rheumatoid factor activity and cryoglobulins in primary and secondary syphilis.
Int. Arch. Allergy, 1969, 36, 515.

169 - LEE S.L., RIVERO I. -

Cryoglobulins in systemic lupus erythematosus as circulating immune complexes.
Arth. Rheum., 1964, 7, 321.

170 - LEIBOWITCH M. -

Macroglobulinémie de Waldenström avec lésions cutanées révélatrices non tumorales constituées de dépôts de macroglobuline pathologique.
Thèse, Paris, 1968.

171 - LEPOW H., RUBENSTEIN L., WOLL F., GEISMANN H. -

Aspontaneously precipitable protein in human sera, with particular reference to the diagnosis of polyarteritis nodosa.
Am. J. Med., 1949, 7, 310.

172 - LERNER A.B., BARNUM C.P., WATSON C.J. -

Studies of cryoglobulins : the spontaneous precipitation of protein from serum at 5°C in various disease states.
Am. J. Med. Sci. 1947, 214, 416.

173 - LERNER A.B., WATSON C.J. -

Studies of cryoglobulins : unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin.
Am. J. Med. Sci. 1947, 214, 410.

174 - LEVINE G.B., MILLS P.E., EPSTEIN W.V. -

Circulating IgG globulin anti IgG globulin complex in a patient with carcinoma of the lung and severe neuromyopathy.
J. Lab. Clin. Med., 1967, 69, 749.

- 175 - LEWIS E.T., BUSCH G.J., SCHUR P.H. -

Gamma-globulin subgroup composition of glomerular deposits in human renal diseases.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 1103.

- 176 - LEWIS L.A., VAN OMMEN R.A., PAGE I.M. -

Association of cold precipitability with β lipoprotein and cryoglobulin.

- 177 - LEWIS D.C. -

Systemic lupus and polyneuropathy.
Arch. Int. Med., 1965, 116, 518.

- 178 - LISS M., FUDENBERG H.H., KRITZMAN J. -

A Bence-Jones cryoglobulin chemical physical and immunological properties.
Clin. Exp. Immunol., 1967, 2, 467.

- 179 - LOGOTHETIS J., KENNEDY W.R., ELLINGTON A.E., WILLIAMS R.C. -

Cryoglobulinemic neuropathy incidence and clinical characteristics.
Arch. Neurol., 1968, 19, 389.

- 180 - LO SPALLUTO J., DORWARD B., MILLER W., ZIFF M. -

Cryoglobulinemia based on interaction between β macroglobulin and 7S gammaglobulin.
Am. J. Med., 1962, 32, 142.

- 181 - MAC COMBS R.P., PATTERSON J.F., MAC MAHON H.E. -

Syndromes associated with allergic vasculitis.
New Engl. J. Med., 1956, 255, 251.

- 182 - MAC CLUSKEY R.T., BENACERRAF B., POTTER J.L., MILLER F. -

The pathologic effects of intravenously administered soluble antigen-antibody complexes; I Passive serum sickness in mice.
J. Exp. Med., 1960, 111, 181.

- 183 - MAC INTOSH R.M., KAUFMAN D.B., KULVINSKAS C., GROSMANN B.J. -

Cryoglobulins. I. Studies on the nature incidence and clinical significance of serum cryoproteins in glomerulonephritis.
J. Lab. Clin. Med., 1970, 75, 566.

- 184 - MAC INTOSH R.M., KAUFMAN D.B. -

Cryoproteins in immune complex disease. Role of nephrectomy.

Clin. Res. 1971 n° XIX n° 1, p. 234. 1971.

- 185 - MAC KAY I.R., ERIKSEN N., MOTULSKY A.G., VOLWILER W.

Cryo and macroglobulinemia. Electrophoretic, ultra-centrifugal and clinical studies.

Am. J. Med., 1956, 20, 564.

- 186 - MAC KENZIE A.W., EARLE J.M., LOCKEY E., HEGGS M.G. -

Essential cryoglobulinemia.

Brit. J. Derm., 1961, 73, 22.

- 187 - MAC KENZIE M.R., GOLDBERG L.S., BARNETT E.V.,
FUDENBERG H.H. -

Serological heterogeneity of the IgM components of mixed (monoclonal IgM-polyclonal IgG) cryoglobulins.

Clin. Exp. Immunol., 1968, 3, 931.

- 188 - MAC KENZIE M.R., FUDENBERG H.H. -

Role of proteins intrinsic viscosity in myeloma hyperviscosity syndrome.

Clin. Res., 1967, 15, 338.

- 189 - MACLACHLAN M.J., RODNAN G.P., COOPER W.M.,
PENNEL R.H. -

Chronic active "lupoid" hepatitis. A clinical, serological and pathological study of 20 patients.

Ann. Intern. Med. 1965, 62, 425.

- 190 - MACRIS N.T., CAPRA J.D., FRANKEL M.D., IOACHIM H.L.,
SATZ H., BRUNO H.S. -

A lambda light chain cold agglutinin-cryomacroglobulin occurring in Waldenström's macroglobulinemia.

Am. J. Med., 1970, 48, 522.

- 191 - MANNIK M., GILLILAND B., HALL A. -

The role of complement fixation in the clearance of circulating immune complexes in the rabbit.

Arth. Rheum., 1969, 12, 681.

- 192 - MARSHALL, MALME -

Cryoglobulinemia with cerebral purpura.

Brit. Med. Jour., 1954, 2, 279.

193 - MASSEYEFF R., MATTERN P. -

Acquisitions récentes concernant l'étude biologique des malades atteints de maladie du sommeil.
Sem. Hôp. Paris, 1967, 43, 1833.

194 - MAZZEI D., CATTANEO C., NOVI C., SIMONATI V. -

Antinuclear antibodies in cryoglobulinaemic diseases.
Lancet, 1969, I, 104.

195 - MAZZEI D., QUARTO DI PALO F., CATTANEO C. -

Cryoglobulinemia and nephritis.
Lancet, 1970, I, 369.

196 - MELTZER M., FRANKLIN E.C. -

Cryoglobulinemia. A study of twenty-nine patients : IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability.
Am. J. Med., 1966, 40, 828.

197 - MELTZER M., FRANKLIN E.C., ELIAS K., MAC CLUSKEY R.T., COOPER N. -

Cryoglobulinemia. A clinical and laboratory study - II Cryoglobulins with rheumatoid factor activity.
Am. J. Med., 1966, 40, 837.

198 - MENKES CH., BRAUN S., BISSON M., PANAHI F., DELBARRE F. -

Nosologie et pathogénie du syndrome de Felty (2 cas avec études des anomalies hématologiques par les techniques utilisant les isotopes).
Sem. Hôp. Paris, 1968, 44, 2147.

199 - MERLER E., KARLIN L., HATSUMOTO S. -

The valency of human γ M immunoglobulin antibody.
J. Biol. Chem., 1968, 243, 386.

200 - MERSHON J.C., DIETRICH J.G. -

Hereditary Addison's disease and multiple endocrine adenomatosis in a kindred. Auto-immune aspects.
Ann. Intern. Med., 1966, 65, 252.

201 - METZGER H. -

Characterization of a human macroglobulin. V.A. Waldenström macroglobulin with antibody activity.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1967, 57, 1490.

202 - METZGER H. -

Myeloma proteins and antibodies.
Am. J. Med., 1969, 47, 837.

203 - MICHAEL A.F., DRUMMOND K.N., GOOD R.A., VERNIER R.L. -

Acute post-streptococcal glomerulonephritis : immune deposit disease.
J. Clin. Invest., 1966, 45, 237.

204 - MIESHER P.A., MUELLER-EBERHARD H.J. -

Test book of immunopathology.
Grune and Stratton (New York and London), 1968, 2 vol.

205 - MORTEO O.G., FRANKLIN E.C., MACEWEN C., PHYTHYON J., TANNER M. -

Studies of relatives of patients with systemic lupus erythematosus.
Arth. Rheum., 1961, 4, 356.

206 - MURATOIRE R. -

Les cryoglobulinémies.
Gaz. Méd. France, 1969, 76, 685.

207 - NOBLE J.P. -

Manifestations cutané-muqueuses révélatrices du myélome multiple : essai de classification en fonction de leur pathogénie.
Thèse Paris, 1966, 222 p.

208 - NORMANSELL D.E. -

Interaction between 19S anti γ globulin rheumatoid factors and human γ G globulin measurement of binding constants.
Arth. Rheum., 1969, 12, 684.

209 - OLEINICK A. -

Leukemia or lymphoma occurring subsequent to an autoimmune disease.
Blood, 1967, 29, 144.

210 - OLHAGEN B. -

Spontaneous precipitation of cristalline globulin in myeloma serums.
Acta Med. Scand., 1950, 138, 86 (suppl. 239).

- 211 - ONOUE K., YAGI Y., GROSSBERG A.L., PRESSMAN D. -
 Number of binding sites of rabbit macroglobulin antibody
 and its subunits.
Immunochemistry, 1965, 2, 401.
- 212 - O'REILLY R.A., MAC KENZIE M.R. -
 Primary macrocryoglobulinemia. Remission with adrenal
 corticosteroid therapy.
Arch. Intern. Med., 1967, 120, 234.
- 213 - PARASKEVAS F. -
 Antigen-antibody complex nature of a cryoglobulin.
Fed. Proc., 1968, 27, 490.
- 214 - PARKER R.L., SCHMID F.R. -
 Phagocytosis of particulate complexes of Globulin and
 rheumatoid factor.
J. Immun., 1962, 88, 519.
- 215 - PARONETTO F., STRAUSS L. -
 Immunocytochemical observations in periarteritis nodosa.
Ann. Intern. Med., 1962, 56, 289.
- 216 - PARONETTO F., KOFFLER D. -
 Immunofluorescent localization of immunoglobulins comple-
 ment and fibrinogen in human diseases. I. Systemic lupus
 erythematosus.
J. Clin. Invest., 1965, 44, 1657.
- 217 - PASTERNAK A., LINDER E. -
 Renal tubular acidosis : an immunopathological study in four
 patients.
Clin. Exp. Imm. 1970, 7, 115.
- 218 - PATTERSON R., ROBERTS M., RAMBACH W., FALLERONI A. -
 An IgM pyroglobulin associated with lymphosarcoma.
Am. J. Med., 1970, 48, 503.
- 219 - PEETOOM F., VAN LOGHEM-LANGEREIS E. -
 IgM-IgG ($\beta 2$ M-7S γ) cryoglobulinemia. An auto-immune
 phenomenon.
Vox Sang. (BASLE) 1965, 10, 281.
- 220 - PELZIG A. -
 Essential cryoglobulinemia with purpura.
Arch. Derm. Syph., 1953, 67, 429.

- 221 - PERKINS H.A., MAC KENZIE M.R., FUDENBERG H.H. -
Hemostatic defects in dysproteinemias.
Blood, 1970, 35, 695.
- 222 - PINCUS T., HABERKEN R.C., CHRISTIAN C.L. -
Experimental chronic glomerulonephritis.
J. Exp. Med., 1968, 127, 819.
- 223 - PINCUS T., HABERKEN R.C., CHRISTIAN C.L. -
Chronic serum sickness nephritis : studies of immune complexes complement and rheumatoid factor.
Arth. Rheum., 1968, 11, 112.
- 224 - PORUSH J.G., GRISHMAN E., ALTER A.A., MANDELBAUM H., CHURG J. -
Paraproteinemia and cryoglobulinaemia associated with atypical glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. ●
Am. J. Med., 1969, 47, 957.
- 225 - POTH J.L., SHARP G.S., SCHRIER S.L. -
Cold agglutinin disease and the nephrotic syndrome.
JAMA, 1970, 211, 1989.
- 226 - POWERS J.J. -
Essential cryoglobulinemia manifested by peripheral gangrene and massive purpura (report of a case).
Am. J. Clin. Path., 1958, 30, 58.
- 227 - PRASAD A.S., TRANCHIDA L., OBERLEAS D., POULIK M.D. -
Studies in macrocryoglobulinemia : possible role of SH groups in cryoprécipitation.
J. Lab. Clin. Med., 1967, 69, 456.
- 228 - RADISSON -
Cryoglobulinémies mixtes.
Thèse Lyon.
- 229 - RAFF M.C., ASBURY A.K. -
Ischiemic mononeuropathy and mononeuropathy multiplex in dia betes mellitus.
New Engl. J. Med., 1968, 279, 17.
- 230 - RAIK A. -
Contribution à l'étude de la cryoglobulinémie.
Thèse Paris 1957.

- 231 - RAYNAUD M., ALOUF J.E., MIHAESCO C., SELIGMANN M.
 Etude quantitative de l'activité anti-streptolysine O d'une
 protéine myélomateuse IgG humaine.
 Ann. Inst. Pasteur, 1970, 118, 448.
- 232 - RAWNSLEY H.M., SHELLEY W.B. -
 Cold urticaria with cryoglobulinemia in a patient with
 chronic lymphocytic leukemia.
 Arch. Derm., 1968, 98, 12.
- 233 - RICHARD A., ELLIS M.D. -
 Central retinal artery occlusion associated with cryoglobu-
 linemia.
 Arch. Ophthal., 1957, 57, 327.
- 234 - RIETHMUELLER G., MELTZER M., FRANKLIN E.C.,
 MIESHER P.A. -
 Serum complement levels in patients with mixed (IgM-IgG)
 cryoglobulinaemia.
 Clin. Exp. Immun. 1966, 2, 337.
- 235 - RITZMANN S.E., COLEMAN S.L., LEVIN W.C. -
 Effects of mercaptans on a macrogelglobulin.
 J. Clin. Invest., 1960, 33, 1320.
- 236 - RITZMANN S.E., LEVIN W.C. -
 Cryopathies : a review.
 Arch. Int. Med., 1961, 107, 754.
- 237 - RITZMANN S.E., LEVIN W.C. -
 Cold agglutinin disease. A type of primary macroglobuline-
 mia : a new concept.
 Texas Rep. Biol. Med., 1962, 20, 236.
- 238 - ROGERS W.R., WELCH J.D. -
 Purpura hyperglobulinemia terminating in multiple myeloma.
 Arch. Int. Med., 1957, 100, 478.
- 239 - ROERVIK K. -
 Cryoglobulinemia : a survey and a case report.
 Acta Med. Scand., 1950, 58, 93.
- 240 - SAGE R.E., FORBES I.J. -
 A case of multiple auto-immune disease, lymphoid prolifera-
 tion and hypogammaglobulinaemia.
 Blood, 1968, 31, 536.

- 241 - SAHA A., EDWARDS M.A., SARGENT A.U., ROSE B. -
 Mechanism of cryoprecipitation : I Characteristics of a human cryoglobulin.
 Immunochemistry, 1968, 5, 341.
- 242 - SAHA A., CHOWDHURY P., SAMBURY S., SMART K., ROSE B. -
 Studies on cryoprecipitation. IV. Enzymatic fragments of a human cryoglobulin.
 J. Biol. Chem., 1970, 245, 2730.
- 243 - SARGENT A.U., SAHA A., KLASSEN G.K., ROSE B. -
 Studies on cryoprecipitation : III Hemodynamic and metabolic adaptation to a circulating singlecomponent cryoglobulin.
 Am. J. Med., 1970, 48, 54.
- 244 - SARGENT A.U., SAHA A., ROSE B. -
 Studies on the mechanism of cryoprecipitation.
 Fed. Proc., 1966, 25, 726 (Abs. n° 3030).
- 245 - SAVIN R.C. -
 Hyperglobulinemic purpura terminating in myeloma hyperlipemia and xanthomatosis.
 Arch. Derm., 1965, 92, 679.
- 246 - SCHMED F.R., COOPER N.F., ZIFF M., MAC EWEN C. -
 Arteritis in rheumatoid arthritis.
 Am. J. Med., 1961, 30, 56.
- 247 - SCHROHENLOHER R.E., BARRY C.B. -
 Ultra-centrifugal studies of the reaction of IgM anti- γ globulin subunits with human IgG.
 J. Immunol. 1968, 100, 1006.
- 248 - SEEGAL B.C., ANDRES G.A., HSU K.C., ZABRISKIE J.B. -
 Studies on the pathogenesis of acute and progressive glomerulonephritis in man by immunofluorescein and immunoferritin techniques.
 Fed. Proc., 1965, 24, 100.
- 249 - SELIGMANN M. -
 Les frontières de la macroglobulinémie de Waldenström.
 Actual. Hémat., 1968, 2ème série, 112.

- 250 - SELIGMANN M., CANNAT A., HAMARD M. -
Studies on antinuclear antibody.
Ann. N.Y. Acad. Sciences, 1965, 124, 816.
- 251 - SELIGMANN M., BADIN J. -
 β 2 Macroglobulinémie familiale.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1963, 7, 1107.
- 252 - SELIGMANN M., DANON F., BASCH A., BERNARD J. -
IgG myeloma cryoglobulin with anti-streptolysin activity.
Nature, 1968, 220, 711.
- 253 - SELIGMANN M. et Coll. -
Macroglobulinémie de Waldenström.
In Actual. Hémat., 1967, n° 2.
- 254 - SELIGMANN M., CANNAT A. -
Syndromes "auto-immunitaires" en clinique humaine.
Ann. Inst. Pasteur, 1970, 118, 485.
- 255 - SELIGMANN M., BASH A., DANON F. -
Cryoglobulinémies.
Entretien Bichat Médecine, 1968, p. 111.
- 256 - SHEARN M.A., TU W.H. -
Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal
tubular function in Sjögren's syndrome.
Am. J. Med., 1965, 39, 312.
- 257 - SIEGEL M., LEE S.L., WIDELock D., GITON N.W.,
KRAVITZ H. -
A comparative study of rheumatoid arthritis and systemic
lupus erythematosus.
New Engl. J. Med., 1965, 273, 893.
- 258 - SIGUIER P., GODEAU P., LEVY R., BINET J.L., BEN
HAMIDA -
A propos d'un cas de neuropathie cryoglobulinémique (Etude
clinique et biologique).
Sem. Hôp. P. 1964, 40, 1928.
- 259 - SILVA H., HALL E.W., HILL K.R., SHALDON S.,
SHERLOCK S. -
Renal involvement active "juvenile" cirrhosis.
J. Clin. Path., 1965, 18, 157.

260 - SITOMER G., BLUM J.J., SLAVIN R.E. -

Cryoglobulinemia. An inherited molecular disease ?
Am. J. Med., 1963, 34, 565.

261 - SPRECAE G.A. -

Idiopathic pulmonary hemosiderosis.
Am. Rev. Resp. Dis., 1963, 88, 330.

262 - SOMER T. -

The viscosity of blood, plasma and serum in dys and paraproteinemias.
Acta Med. Scand., 1966, suppl. 456, 97 p.

263 - STASTNY P., ZIFF M. -

Cold-insoluble complexes and complement levels in systemic lupus erythematosus.
New Engl. J. Med., 1969, 280, 1376.

264 - STEINBERG V.L. -

Neuropathy in rheumatoid disease.
Brit. Med. J., 1960, 1, 1600.

265 - STEINHARDT M.J., FISHER G.S. -

Essential cryoglobulinemia.
Ann. Int. Med., 1955, 43, 848.

266 - STEINHARDT M.J., FISHER G.S. -

Cold urticaria.
J. Allergy, 1953, 24, 335.

267 - STONE M.J., METZGER H. -

The valence of a Waldenström macroglobulin antibody and further thoughts on the significance of paraprotein antibodies.
Cold Spring Symp. Quant Biol., 1967, 32, 83.

268 - STONE M.J., METZGER H. -

Binding properties of a Waldenström macroglobulin antibody.
J. Biol. Chem., 1968, 243, 5977.

269 - STONE M.J., METZGER H. -

The specificity of a monoclonal macroglobulin (γ M) antibody reactivity with primate γ G immunoglobulins.
J. Immunol. 1969, 102, 222.

270 - SUNDERMAN F.W. -

Studies of the serum proteins ; VI Recent advances in clinical interpretation of electrophoretic fractionation.
Am. J. Clin. Path., 1964, 42, 1.

271 - TALAL N., BUNIM J.J. -

The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome.
Am. J. Med., 1964, 36, 529.

272 - TALAL N., SOKOLOFF L., BARTH W.F. -

Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum cell sarcoma "Pseudolymphoma", macroglobulinemia).
Am. J. Med., 1967, 43, 50.

273 - TALAL N., ZISMAN E., SHUR P.H. -

Renal tubular acidosis glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome.
Arth. Rheum., 1968, 11, 774.

274 - TEN BESSEL R., COCHRANE C.G., WILLIAMS R.C. -

Demonstration of complexes of γ globulin and complement in patients with systemic lupus erythematosus.
Arth. Rheum. 1968, 43, 50.

275 - TEN FEIZI N., GITLIN N. -

Immune complex disease of the kidney associated with chronic hepatitis and cryoglobulinaemia.
Lancet, 1969, 2, 873.

276 - TENNANT F.S. -

The glomerulonephritis of infectious mononucleosis.
Texas Rep. Biol. Med., 1968, 26, 603.

277 - THIERS H., COLOMBO D., FAYOLLE J., MOULIN G.,
CHASSARD A. -

Purpura nécrotique avec cryoglobuline et myélome multiple.
Bull. Soc. Fr. Derm., 1958, 65, 187.

278 - THIVOLET J., ARCADIO F., PERRO H., QUINCY H.,
LEUNG T.K., SABATER P. -

Purpura polyarthritique cryoglobulinémique auto-immune.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1968, 75, 739.

279 - TIN HAN, CHAWLA P.L., SOKAL J.E. -

Sulphapyridine induced serum-sickness like syndrome associated with plasmacytosis lymphocytosis and multiclonal gammaglobulinopathy.

New Engl. J. Med., 1969, 280, 547.

280 - TU W.H., SHEARN M.A., LEE J.C., HOPPER J. -

Interstitial nephritis in Sjögren's syndrome.

Ann. Intern. Med., 1968, 69, 1163.

281 - TURKINGTON R.W., BUCKLEY C.E. -

Macrocyroglobulinemia and sarcoidosis.

Am. J. Med., 1966, 40, 156.

282 - ULMANN S.E., HYMAN G.A., CALDER B. -

The occurrence of lymphoma in patients with long standing hyperthyroidis.

Blood, 1963, 21, 282.

283 - VARAY A., MALLARME J., HARTMANN L., ORCEL L.,
ROLLAND J., BLERY M., MENACHE D. -

Cryoglobulinémie au cours d'une périartérite noueuse avec purpura, hypertension artérielle et hépatomégalie. (Etude clinique, biologique et anatomique).

Press. Med., 1963, 71, 763.

284 - VARAY A., MALLARME J., RAIN J.D. -

Les cirrhoses dysglobulinémiques.

Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1967, 56, 906.

285 - VALLAT G., SOLIGNAC H., IZARN P., ERUBERGER J.M.,
ROBINET, LEVY M., NAVARRO M., JAMBON C., REYGRO-
BELET P. -

Maladie de Brill-Symmers avec macroglobulinémie, lymphosarcomatose osseuse et ganglionnaire.

Soc. Med. Montpellier, 1969.

286 - VASSALI P., MACCLUSKEY R.T. -

The coagulation process and glomerular disease.

Am. J. Med. 1965, 39, 179.

287 - VERNIER R.L., WORTHERN H.G., PETERSON R.D., COLLE E.,
GOOD R.A. -

Anaphylactoid purpura. I. Pathology of the skin and kidney and frequency of streptococcal infection.

Pediatrics, 1961, 27, 181.

- 288 - VERROUST P., MERY J.P., MOREL-MAROGER L., CLAUVEL J.P., RICHET G. -

Les lésions glomérulaires des gammopathies monoclonales et des cryoglobulinémies idiopathiques IgG-IgM.
Act. Néphr. Hôp. Necker, 1971, p. 167.

- 289 - VIRELLA G., LOPES-VIRELLA M.F. -

Effects of therapeutically useful thiols (DL-Penicillamine and mercaptopropionylglycine on immunoglobulins).
Clin. Exp. immun. 1970, 7, 85.

- 290 - VOLPE R. -

Idiopathique cryoglobulinémie.
Am. J. Med., 1956, 20, 553.

- 291 - WAGER O. -

Immunological aspects of leprosy with special reference to auto-immune disease.
Bull. Org. Mond. Santé, 1969, 41, 793.

- 292 - WAGER O., MUSTAKALLIO K.K., RASANEN J.A. -

Mixed IgG-IgA cryoglobulinemia.
Acta Path. Microb. Scand., 1967, suppl. 187, 111.

- 293 - WAGER O., MUSTAKALLIO K.K., RASANEN J.A. -

Mixed IgA-IgG cryoglobulinemia. Immunological studies and case reports of three patients.
Am. J. Med. 1968, 44, 179.

- 294 - WAGER O., RASANEN J.A., HAGMAN A., MUSTAKALLIO K.K. -

Cryoglobulinemia and auto-immunity.
Abst. of the XII Scandinavian Cong. of Rheum. 1968, 37.

- 295 - WALDENSTROM J. -

Incipiens myelomatosis, a "essential" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia. A new syndrome ?
Acta Med. Scand., 1944, 117, 216.

- 296 - WASASTJERNA C., KALLIOLA H., RASANEN J.A., WAGER O. -

IgG cryoglobulinaemia. Case report and immunological studies in a patient with recurrent ulcerative stomatitis and high content of cold precipitable immunoglobulin in serum.
Scand. J. Haemat., 1967, 4, 473.

297 - WILLIAMS R., KUNKEL H.G. -

Rheumatoid factor complement and conglutinin aberrations in patients with subacute bacterial endocarditis.
J. Clin. Invest., 1962, 41, 666.

298 - WILSON I.D., WILLIAMS R.C., TOBIAN L. -

Renal tubular acidosis three cases with immunoglobulin abnormalities in the patients and their kindreds.
Am. J. Med., 1967, 43, 356.

299 - WINTROBE M.M., BUELL M.V. -

Hyperproteinemia associated with multiple myeloma.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 1933, 52, 156.

300 - WOLF J.K. -

Primary acquired agammaglobulinemia with a family history of collagen disease and hematological disorders.
New Engl. J. Med., 1962, 226, 473.

301 - WOOLEY P.B. -

Myelogenous acute leukemia complicating pernicious anemia.
Can. Med. Assoc. J., 1949, 6, 1417.

302 - WUEPPER K.D., WEGIENKA L.C., FUDENBERG H.H. -

Metabolic and immunologic studies in Addison's disease.
Clin. Res. 1966, 14, 356.

303 - YATSIDIS H., TRIANTAFILLIFIS D., VOUDICLARIS S. -

Cryoglobulinemia and intermittent nephrotic syndrome.
Lancet, 1970, 1, 1005.

304 - ZIFF M., SCHMID F.R., LEWIS A.J., TARNER M. -

Familial occurrence of the rheumatoid factor.
Arth. Rheum., 1958, 1, 392.

305 - ZINNEMAN H.H., LEVI D., SEAL U.S. -

On the nature of cryoglobulins.
J. Immunol., 1968, 100, 594.
